

# INTERNET COOPERATION TR

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 15 March 2001 (15.03.01)	
International application No. PCT/EP00/06534	Applicant's or agent's file reference P 53516
International filing date (day/month/year) 10 July 2000 (10.07.00)	Priority date (day/month/year) 13 July 1999 (13.07.99)
Applicant MÜLLER, Rainer, Helmut et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
06 February 2001 (06.02.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Claudio Borton
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

VAN HEESCH, H.  
Uexküll & Stolberg  
Beselerstrasse 4  
D-22607 Hamburg  
ALLEMAGNE

26 MRZ 2001

Date of mailing (day/month/year)

15 March 2001 (15.03.01)

Applicant's or agent's file reference

P 53516

## IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/EP00/06534

International filing date (day/month/year)

10 July 2000 (10.07.00)

Priority date (day/month/year)

13 July 1999 (13.07.99)

Applicant

PHARMASOL GMBH et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, CA, CN, CZ, DE, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CR, CU, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW,  
MX, MZ, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

Claudio Borton

Telephone No. (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

## NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

UEXKÜLL & STOLBERG  
Zusammenschluss Nr. 1  
Beselerstrasse 4  
22607 Hamburg  
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN 26. Jan. 2001

Date of mailing (day/month/year) 18 January 2001 (18.01.01)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference P 53516 <i>VH</i>			
International application No. PCT/EP00/06534	International filing date (day/month/year) 10 July 2000 (10.07.00)	Priority date (day/month/year) 13 July 1999 (13.07.99)	
Applicant PHARMASOL GMBH et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AG,AU,BZ,DZ,KP,KR,MZ,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,  
GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,  
NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 18 January 2001 (18.01.01) under No. WO 01/03652

### REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

### REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

VAN HEESCH, Helmut  
UEXKÜLL & STOLBERG  
Patentanwälte  
Beselerstrasse 4  
D-22607 Hamburg  
ALLEMAGNE

**UEXKÜLL & STOLBERG PCT**

12 NOV 2001  
MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr)

09.11.2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
P 53516

## WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP00/06534 ✓ N

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
10/07/2000

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
13/07/1999

Anmelder

PHARMASOL GMBH et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

### 4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Hutterer, G

Tel. +49 89 2399-8066



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P 53516	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06534	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10/07/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 13/07/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K7/00		
Anmelder PHARMASOL GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
Diese Anlagen umfassen insgesamt 8 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  08/02/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  09.11.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Paloniemi Legland, R  Tel. Nr. +49 89 2399 7315  

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-34                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-32                      mit Telefax vom                      19/07/2001

**Zeichnungen, Blätter:**

1/10-10/10                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06534

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,      Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:
5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 30-31 bezüglich industrieller Anwendbarkeit.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 30-31 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER VORLAUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06534

## V. Begründet Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	32
	Nein: Ansprüche	1-31
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	32
	Nein: Ansprüche	1-31
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-29, 32
	Nein: Ansprüche	

### 2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

## VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:  
siehe Beiblatt

## VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:  
siehe Beiblatt

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**Zu Punkt I**

**Grundlage des Berichts**

Die eingereichten Änderungen (Schreiben vom 19.07.2001) stehen im Einklang mit dem Art. 34(2)b PCT.

**Zu Punkt III**

**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Die Ansprüche 30-31 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 30-31 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: US-A-5 733 531 (GWOZDZ GARRY T ET AL) 31. März 1998  
(1998-03-31)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- D2: US-A-5 496 565 (HEINZE FRIEDRICH ET AL) 5. März 1996 (1996-03-05)  
D4: WO 98 46200 A (SHAMROCK TECHNOLOGIES INC) 22. Oktober 1998 (1998-10-22)  
D7: US-A-5 904 932 (DE VRINGER TOM) 18. Mai 1999 (1999-05-18)  
D8: DE 41 31 562 A (MEDAC KLINISCHE SPEZIALPRAEP) 25. März 1993 (1993-03-25)

Die gegenwärtigen Patentansprüche 1-32 beziehen sich auf eine Zusammensetzung, die mittels folgendem Parameter definiert wird: "...wobei die festen polymorphen Partikel während der Aufheizphase in der Wärmekalorimetrie einen endothermen Peak oberhalb 20°C zeigen". Die Verwendung dieses Parameters scheint nicht üblich auf dem betreffenden Gebiet zu sein. Dadurch ist es unmöglich, die gegenwärtige Anmeldung mit dem Stand der Technik zu vergleichen. Es liegt bei dem Anmelder zu beweisen, dass die Zusammensetzungen vom Stand der Technik **nicht** den endothermen Peak oberhalb 20°C zeigen. Die Prüfung wurde daher beschränkt auf die Zusammensetzung ohne das oben erwähnte Merkmal.

In Anspruch 1 wird eine **UV-Schutz-Zusammensetzung**, die feste, polymorphe, kristalline Lipidpartikel mit einer Grösse kleiner als 5 µm umfasst, beansprucht.

Dokumente D1-D2, D4 und D7-D8 offenbaren Zusammensetzungen enthaltend Lipidpartikel mit einer Grösse kleiner als 5 µm (D1: S.4, Z.15-S.5, Z.24; D2: S.2, Z.1-8; S.6, Z.6-21; D4: Bsp.17; D7: Anspruch 1; D8: Anspruch 1). Auch die zusätzlichen Merkmale in den abhängigen Ansprüchen 2-29 sind aus den obigen Dokumenten bekannt. Der Gegenstand von Ansprüchen 1-29 ist somit nicht neu (Art. 33(2) PCT). Das gleiche gilt für die Verwendung von Lipidpartikeln als UV-Schutz (Ansprüche 30-31).

In Anspruch 32 wird die Verwendung von Lipidpartikeln zur Herstellung von Mitteln mit UV-Strahlung adsorbierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Haaren und Kopfhaut zum Schutz vor UV-Strahlung, beansprucht. Diese Verwendung ist aus dem Stand der Technik, zitiert in dem Internationalen Recherchenbericht, nicht bekannt. Der Gegenstand von Anspruch 32 ist somit neu. Da es aus dem Stand der Technik keinerlei Hinweis auf die UV-Schutzwirkung der Lipidpartikel mit der bestimmten Partikelgrösse zu

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

entnehmen ist, beruht der Gegenstand des Anspruchs 32 auf einer erfinderischen Tätigkeit (Art. 33(3) PCT).

**Zu Punkt VII**

**Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1-D2, D4 und D7-D8 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

**Zu Punkt VIII**

**Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Die Verwendung von Marken in den Patentansprüchen sollte vermieden werden (PCT Richtlinien CIII-4.5b). Ein Mangel an Klarheit ergibt sich auch bei in den Klammern gesetzten Ausdrücken.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

P 53516 vH  
Juli 2001Patentansprüche

1. UV-Schutz-Zusammensetzung, die feste, polymorphe kristalline oder teilkristalline Lipidpartikel mit einer Größe kleiner 5 µm (Mittelwert der Hauptpopulation) umfaßt, gegebenenfalls als feste innere Phase (Lipidphase) dispergiert in einer äußeren flüssigen Phase, dadurch gekennzeichnet, daß die festen polymorphen Partikel während der Aufheizphase in der Wärmekalorimetrie (DSC - Differential Scanning Calorimetry) einen endothermen Peak oberhalb 20 °C zeigen.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipidpartikel eine Größe (Mittelwert der Hauptpopulation) im Bereich von 10 nm bis 1000 nm aufweisen.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie außerdem einen oder mehrere molekulare und/oder partikuläre UV-Blocker enthält, die in dem Lipidmatrixmaterial gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipidpartikel adsorbiert sind, wobei sie als molekularen UV-Blocker eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Benzophenon und seinen Derivaten, insbesondere 4-Phenylbenzophenon, 2-Hydroxy-4-n-octyloxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon, Sulisobenzonum, Benzimidazolderivaten, insbesondere Phenylbenzimidazolsulfonsäure, Campherderivaten, insbesondere 3-Benzylidencampher, 3-(4-Methylbenzyliden)campher, Terephthalyliden-dicamphersulfonsäure, Dibenzoylmethane, insbesondere 4-Isopropyldibenzoylmethan, 4-tert.-Butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan, Zimtsäure-ester, insbesondere p-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, p-Methoxyzimtsäureisoamylester, p-Methoxyzimtsäureoctylester, p-Methoxyzimtsäurepropylester, p-Aminobenzoessäure (PABA) und seinen Derivaten, insbesondere p-Amino-benzoessäureglycerol-

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



- 2 -

ester, Butyl-PABA, Octyl-dimethyl-PABA, 2-Ethylhexylsalicylat, Homosalat, Mexoryl® SX, Mexoryl® XL, Octylsalicylat, Octyl-triazon, Oxybenzon enthält.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als partikulären UV-Blocker ein oder mehrere anorganische Pigmente oder organische Pigmente enthält, das/die in der Lipidmatrix dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipidpartikel angelagert ist/sind.
5. Zusammensetzung nach dem Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Pigment Bariumsulfat, Bentonite, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Eisen-(III)-oxide, Eisenoxidhydrat, Kaolin, Kohlen schwarz, Kupferoxid, Magnesiumoxid, Silber, Siliziumdioxid, insbesondere Aerosil, Syloid, hydrophobes alkyliertes Siliziumdioxid, insbesondere Aerosil R972, Talcum, Titan-dioxid, Bismutoxychlorid, Zinkoxid, Zinkstearat oder Melanin einzeln oder in Mischung umfaßt.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine oder mehrere antioxidativ wirkende Substanzen einzeln oder in Mischung enthält, die in der Lipidmatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder absorbiert und/oder an der Oberfläche der Lipidpartikel adsorbiert sind.
7. Zusammensetzung nach dem Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als antioxidativ wirkende Substanz Retinol, Retinol-derivate, insbesondere Retinolpalmitat, Retinolacetat, Vitamin E, Vitamin E-Derivate, insbesondere Vitamin E-Acetate, Vitamin E-Linoleat, Vitamin E-Nicotinat, Vitamin E-Palmitat, Vitamin E-POE(22)succinat, Vitamin C, Vitamin C-Derivate, insbesondere Vitamin C-Palmitat, Magnesiumascorbat, Magnesiumphosphat, Aescin, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT), Cystein, Dilaurylthiodipropionat, Dodecylgallat, Kaffeesäure,

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- 3 -

- Liponsäure und Derivate, Propylgallat, Flavonoide, insbesondere Rutin oder ein Derivat desselben, Quercetin oder ein Derivat desselben, oder Gerbstoffe einzeln oder in Mischung enthält.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich hautpflegende Substanzen und/oder feuchtigkeitserhöhende Substanzen enthält, die in der Lipidmatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipidpartikel adsorbiert sind.
  9. Zusammensetzung nach dem Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als hautpflegende Substanz und/oder feuchtigkeits-erhöhend Substanz Aminosäurederivate, insbesondere Arginin-Pyroglutaminat, Glutaminsäure, Lysin-Pyroglutaminat, Glucose, Glycerol, Harnstoff, Mucopolysaccharide, insbesondere Hyaluronsäure, Natriumlactat, Natrium-Pyrrolidoncarbonsäure, Propylenglycol, Vitamin A, insbesondere Retinole oder ein Derivat derselben, Polysaccharide, Uronsäuren, Saccharoseglutamat, Allantoin, Biotin, Bisabolol, Cholesterol, Collagen oder ein Derivat desselben, Elastin, Glycoproteine, Hyaluronsäure oder ein Derivat derselben, Keratin oder ein Derivat desselben, Lecithin, Linolsäure, Linolensäure, Milchproteine, Niacinamid, Panthenol oder ein Derivat desselben, Riboflavin, Schwefel, Harnstoff, Sojabohnenöl, Tocopherol oder ein Derivat desselben, einzeln oder in Mischung enthält.
  10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich natürliche, synthetische, halbsynthetische Duftstoffe einzeln oder in Mischung enthalten, die in der Lipidmatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipidpartikel adsorbiert sind.
  11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die zusätzlichen natürlichen, synthetischen oder halbsyntheti-

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- 4 -

schen Duftstoffe ätherische Öle, Parfüms, Pheromone oder Repellents sind.

12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie als ätherische Öle Zitronenöl, Rosenöl, Lavendelöl, Bergamottöl, Melissenöl, Nelkenöl, Zimtöl, Orangenöl, Jasminöl, Rosmarinöl, Anisöl, Pfefferminzöl, Sandelholzöl Ylang-Ylang-Öl oder deren isolierte Inhaltsstoffe, insbesondere 1,8-Cineol, Menthol, Terpinhydrat, Limonen,  $\alpha$ -Pinen oder Eugenol enthalten.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Parfüms Allure, Coco, Egoiste, Chanel No. 5, 19, 22 von Chanel, Miss Dior, Dune, Diorissime oder Fahrenheit von Dior, Roma, Laura, Venezia von Laura Biagotti, L'air du temps von Nina Ricci, Chalimar von Guerlain, Tresor von Lancome, Gio von Armani, Escape, Obsession, CK One, CK be, Eternity von Calvin Klein, Berlin, Joop, Rococo, All about Eve, What about Adam, Nightflight von Joop, KL, Lagerfeld, Jako von Karl Lagerfeld oder Extreme von Bulgari enthalten.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 11, 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Repellents natürliche Repellents, insbesondere Citrusöle, Eukalyptusöl und Campher, oder synthetische Repellents, insbesondere N,N-Diethyl-toluamid (DEET), Dibutylphthalat, Dimethylphthalat oder 2-Ethyl-1,3-hexandiol enthalten.
15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Lipid bei Raumtemperatur (20°C) feste Lipide wie natürliche und synthetische Mono-, Di- und Triglyceride, deren Mischungen, Fettalkohole, Ester und Ether derselben, einzeln oder in Mischung enthalten, insbesondere Cetylpalmitat, Glycerolmonostearat, Glycerolpalmitostearat, Glycerolricinoleat, Glyceroltribehenat (Compritol), Glycerol-

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- 5 -

trilaurat, Hartfett (Witepsol), mikrokristalline Triglyceride (Dynasane), Stearylalkohol einzeln oder in Mischung enthalten.

16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein bei Raumtemperatur (20° C) festes Lipid enthalten, dem mindestens ein bei Raumtemperatur flüssiges Lipid zur Herstellung einer Lipidmischung (lipid blend) zugemischt ist.
17. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie als zugemischtes flüssiges Lipid (gesättigte, partial-gesättigte und ungesättigte) mittelkettige Triglyceride (MCT), insbesondere Miglyol, speziell Miglyol 812, Miglyol 810, Miglyol 840, langkettige Triglyceride (LCT), insbesondere Isopropylmyristat, pflanzliche Öle, insbesondere Avocadoöl, Baumwollsaamenöl, Distelöl, Erdnußöl, Jojobaöl, Kokosnußöl, Leinöl, Nußöl, Olivenöl, Palmkernöl, Sesamöl, Weizenkeimöl, tierische Öle, insbesondere wie Lebertran, Heilbutt-leberöl, Rinderklauenöl, einzeln oder in Mischung enthält.
18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipidpartikel durch Mahlen hergestellt wurden, insbesondere in einer Kugelmühle oder einer Mörsermühle oder durch Luftstrahlmahlung.
19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipidpartikel durch Dispergieren des Lipids in einer äußeren flüssigen Phase hergestellt wurden, wobei das Lipid dabei im festen und/oder flüssigen Zustand vorliegt.
20. Zusammensetzung nach Anspruch 19 dadurch gekennzeichnet, daß das Lipid unterhalb seines Schmelzpunktes in einer äußeren Phase dispergiert worden ist, insbesondere durch eine Rotor-Stator-Kolloidmühle, einen hochtourigen Rührer, insbesondere

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



- 6 -

eine Zahnscheibe, einen Hochdruckhomogenisator, insbesondere einen Kolben-Spalt Homogenisator oder mit einem Microfluidizer.

21. Zusammensetzung nach Anspruch 19 dadurch gekennzeichnet, daß das Lipid in der Nähe oder oberhalb seines Schmelzpunktes in einer äußeren Phase dispergiert worden ist, insbesondere durch eine Rotor-Stator-Kolloidmühle, einen hochtourigen Rührer, insbesondere einen Ultra-Turrax, Silverson Rührer, eine Zahnscheibe, einen statischen Mischer im Mikromaßstab oder im Makromaßstab, einen Hochdruckhomogenisator, insbesondere einen Kolben-Spalt Homogenisator oder mit einem Microfluidizer.
22. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die in der äußeren flüssigen Phase dispergierten Lipidpartikel durch Tenside, Polymere oder Peptisatoren (Anti-Flokkulantien) stabilisiert sind und/oder durch Erhöhung der Viskosität der flüssigen Phase durch Zusatz von Viskositätserhöhenden Stoffen eine Stabilisierung gegen Partikelaggregation bewirkt worden ist.
23. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß als Tenside Sorbitanfettsäureester wie Tween, insbesondere Tween 80, Span, insbesondere Span 85, Zuckerester, insbesondere Saccharosestearat, Saccharosedistearat, Saccharoselaurat, Saccharoseoctanoat, Saccharosepalmitat, Saccharosemyristat, Fettalkohole, insbesondere Cetylstearylalkohol, Natriumcetylstearylsulfat, Cocoamidopropylbetain (Tego Betain L7FG), Natrium-Cocoamphoacetat (Miranol Ultra 32), Polyglycerolmethylglucosedistearat (Tego Care 450), Lecithine, insbesondere Sojalecithin oder Eilecithin, Alkaliseifen, Metallseifen, insbesondere Calciumdilaureat, natürliche Tenside, insbesondere Saponine, einzeln oder in Mischung enthalten sind.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- 7 -

24. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Polymere Blockpolymere, insbesondere Poloxamer, speziell Poloxamer 188 oder 407, Polyvinyllderivate, insbesondere Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polystyrole, einzeln oder in Mischung enthält.
25. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Peptisatoren (Anti-Flokkulantien), insbesondere Natriumcitrat, Natriumpyrophosphat oder Natriumsorbat, einzeln oder in Mischung enthält.
26. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als viskositätserhöhende Substanzen Cellulosederivate, insbesondere Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Polyacrylate, Polyacrylsäuren, Polyvinyllderivate, Alginate, Bentonit, hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil), Pektine, Tragant oder Xanthane einzeln oder in Mischung enthält.
27. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Phase der Dispersion noch zusätzliche UV-blockierende Substanzen und/oder UV-blockierende Partikel, insbesondere Titandioxid, Zinkoxid, Melanin oder Silikate, insbesondere Aerosile, enthält.
28. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 27 dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Formulierung zur Anwendung auf Haut und Schleimhaut vorliegt, insbesondere als Lotion, Creme, Salbe, Paste, Stift, insbesondere Lippenstift, oder Hautspray.
29. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 27 dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Formulierung zur Anwendung auf Haaren oder Kopfhaut vorliegt, insbesondere als

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- 8 -

Shampoo, Pflegekur oder wäßrige oder ölige Lotion.

30. Verwendung von festen, polymorphen, kristallin oder teilkristallin Lipidpartikeln oder einer Zusammensetzung gemäß einem der vorherigen Ansprüche als Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Haaren und Kopfhaut zum Schutz vor gesundheitsschädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Hautbarriere.
31. Verwendung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die in einer äußeren Phase, insbesondere Wasser, dispergierten Partikel direkt als Dispersion auf die Haut oder Schleimhaut aufgetragen werden.
32. Verwendung von festen, polymorphen, kristallin oder teilkristallin Lipidpartikeln oder einer Zusammensetzung gemäß einem der vorherigen Ansprüche zur Herstellung von Mitteln mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Haaren und Kopfhaut zum Schutz vor gesundheitsschädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Hautbarriere.



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

T16

REC'D 13 NOV 2001



WIDE PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P 53516	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06534	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10/07/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/07/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K7/00		
Anmelder PHARMASOL GMBH et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 8 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  08/02/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  09.11.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Paloniemi Legland, R  Tel. Nr. +49 89 2399 7315  

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-34                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-32                      mit Telefax vom                      19/07/2001

**Zeichnungen, Blätter:**

1/10-10/10                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
  - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
  - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
  - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
  - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
  - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.
4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06534

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,      Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.  
☒ Ansprüche Nr. 30-31 bezüglich industrieller Anwendbarkeit.

### Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 30-31 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.  
☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06534

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	32
	Nein: Ansprüche	1-31
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	32
	Nein: Ansprüche	1-31
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-29, 32
	Nein: Ansprüche	

### 2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

## VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:  
siehe Beiblatt

## VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:  
siehe Beiblatt

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Zu Punkt I**

**Grundlage des Berichts**

Die eingereichten Änderungen (Schreiben vom 19.07.2001) stehen im Einklang mit dem Art. 34(2)b PCT.

**Zu Punkt III**

**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Die Ansprüche 30-31 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 30-31 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: US-A-5 733 531 (GWOZDZ GARRY T ET AL) 31. März 1998  
(1998-03-31)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



- D2: US-A-5 496 565 (HEINZE FRIEDRICH ET AL) 5. März 1996 (1996-03-05)  
D4: WO 98 46200 A (SHAMROCK TECHNOLOGIES INC) 22. Oktober 1998 (1998-10-22)  
D7: US-A-5 904 932 (DE VRINGER TOM) 18. Mai 1999 (1999-05-18)  
D8: DE 41 31 562 A (MEDAC KLINISCHE SPEZIALPRAEP) 25. März 1993 (1993-03-25)

Die gegenwärtigen Patentansprüche 1-32 beziehen sich auf eine Zusammensetzung, die mittels folgendem Parameter definiert wird: "...wobei die festen polymorphen Partikel während der Aufheizphase in der Wärmekalorimetrie einen endothermen Peak oberhalb 20°C zeigen". Die Verwendung dieses Parameters scheint nicht üblich auf dem betreffenden Gebiet zu sein. Dadurch ist es unmöglich, die gegenwärtige Anmeldung mit dem Stand der Technik zu vergleichen. Es liegt bei dem Anmelder zu beweisen, dass die Zusammensetzungen vom Stand der Technik **nicht** den endothermen Peak oberhalb 20°C zeigen. Die Prüfung wurde daher beschränkt auf die Zusammensetzung ohne das oben erwähnte Merkmal.

In Anspruch 1 wird eine **UV-Schutz-Zusammensetzung**, die feste, polymorphe, kristalline Lipidpartikel mit einer Grösse kleiner als 5 µm umfasst, beansprucht.

Dokumente D1-D2, D4 und D7-D8 offenbaren Zusammensetzungen enthaltend Lipidpartikel mit einer Grösse kleiner als 5 µm (D1: S.4, Z.15-S.5, Z.24; D2: S.2, Z.1-8; S.6, Z.6-21; D4: Bsp.17; D7: Anspruch 1; D8: Anspruch 1). Auch die zusätzlichen Merkmale in den abhängigen Ansprüchen 2-29 sind aus den obigen Dokumenten bekannt. Der Gegenstand von Ansprüchen 1-29 ist somit nicht neu (Art. 33(2) PCT). Das gleiche gilt für die Verwendung von Lipidpartikeln als UV-Schutz (Ansprüche 30-31).

In Anspruch 32 wird die Verwendung von Lipidpartikeln zur Herstellung von Mitteln mit UV-Strahlung adsorbierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Haaren und Kopfhaut zum Schutz vor UV-Strahlung, beansprucht. Diese Verwendung ist aus dem Stand der Technik, zitiert in dem Internationalen Recherchenbericht, nicht bekannt. Der Gegenstand von Anspruch 32 ist somit neu. Da es aus dem Stand der Technik keinerlei Hinweis auf die UV-Schutzwirkung der Lipidpartikel mit der bestimmten Partikelgrösse zu

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

entnehmen ist, beruht der Gegenstand des Anspruchs 32 auf einer erfinderischen Tätigkeit (Art. 33(3) PCT).

**Zu Punkt VII**

**Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1-D2, D4 und D7-D8 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

**Zu Punkt VIII**

**Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Die Verwendung von Marken in den Patentansprüchen sollte vermieden werden (PCT Richtlinien CIII-4.5b). Ein Mangel an Klarheit ergibt sich auch bei in den Klammern gesetzten Ausdrücken.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

P 53516 vH  
Juli 2001Patentansprüche

1. UV-Schutz-Zusammensetzung, die feste, polymorphe kristalline oder teilkristalline Lipidpartikel mit einer Größe kleiner 5 µm (Mittelwert der Hauptpopulation) umfaßt, gegebenenfalls als feste innere Phase (Lipidphase) dispergiert in einer äußeren flüssigen Phase, dadurch gekennzeichnet, daß die festen polymorphen Partikel während der Aufheizphase in der Wärmekalorimetrie (DSC - Differential Scanning Calorimetry) einen endothermen Peak oberhalb 20 °C zeigen.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipidpartikel eine Größe (Mittelwert der Hauptpopulation) im Bereich von 10 nm bis 1000 nm aufweisen.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie außerdem einen oder mehrere molekulare und/oder partikuläre UV-Blocker enthält, die in dem Lipidmatrixmaterial gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipidpartikel adsorbiert sind, wobei sie als molekularen UV-Blocker eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Benzophenon und seinen Derivaten, insbesondere 4-Phenylbenzophenon, 2-Hydroxy-4-n-octyloxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon, Sulisobenzonon, Benzimidazolderivaten, insbesondere Phenylbenzimidazolsulfonsäure, Campherderivaten, insbesondere 3-Benzylidencampher, 3-(4-Methylbenzyliden)campher, Terephthalyliden-dicamphersulfonsäure, Dibenzoylmethane, insbesondere 4-Isopropyldibenzoylmethan, 4-tert.-Butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan, Zimtsäureester, insbesondere p-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, p-Methoxyzimtsäureisoamylester, p-Methoxyzimtsäureoctylester, p-Methoxyzimtsäurepropylester, p-Aminobenzoessäure (PABA) und seinen Derivaten, insbesondere p-Amino-benzoessäureglycerol-

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- 2 -

ester, Butyl-PABA, Octyl-dimethyl-PABA, 2-Ethylhexylsalicylat, Homosalat, Mexoryl® SX, Mexoryl® XL, Octylsalicylat, Octyl-triazon, Oxybenzon enthält.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als partikulären UV-Blocker ein oder mehrere anorganische Pigmente oder organische Pigmente enthält, das/die in der Lipidmatrix dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipidpartikel angelagert ist/sind.
5. Zusammensetzung nach dem Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Pigment Bariumsulfat, Bentonite, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Eisen-(III)-oxide, Eisenoxidhydrat, Kaolin, Kohlenschwarz, Kupferoxid, Magnesiumoxid, Silber, Siliziumdioxid, insbesondere Aerosil, Syloid, hydrophobes alkyliertes Siliziumdioxid, insbesondere Aerosil R972, Talcum, Titandioxid, Bismutoxychlorid, Zinkoxid, Zinkstearat oder Melanin einzeln oder in Mischung umfaßt.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine oder mehrere antioxidativ wirkende Substanzen einzeln oder in Mischung enthält, die in der Lipidmatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder absorbiert und/oder an der Oberfläche der Lipidpartikel adsorbiert sind.
7. Zusammensetzung nach dem Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als antioxidativ wirkende Substanz Retinol, Retinol-derivate, insbesondere Retinolpalmitat, Retinolacetat, Vitamin E, Vitamin E-Derivate, insbesondere Vitamin E-Acetat, Vitamin E-Linoleat, Vitamin E-Nicotinat, Vitamin E-Palmitat, Vitamin E-POE(22)succinat, Vitamin C, Vitamin C-Derivate, insbesondere Vitamin C-Palmitat, Magnesiumascorbat, Magnesiumphosphat, Aescin, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT), Cystein, Dilaurylthiodipropionat, Dodecylgallat, Kaffeesäure,

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



- 3 -

- Liponsäure und Derivate, Propylgallat, Flavonoide, insbesondere Rutin oder ein Derivat desselben, Quercetin oder ein Derivat desselben, oder Gerbstoffe einzeln oder in Mischung enthält.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich hautpflegende Substanzen und/oder feuchtigkeitserhöhende Substanzen enthält, die in der Lipidmatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipidpartikel adsorbiert sind.
  9. Zusammensetzung nach dem Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als hautpflegende Substanz und/oder feuchtigkeits-erhöhend Substanz Aminosäurederivate, insbesondere Arginin-Pyroglutaminat, Glutaminsäure, Lysin-Pyroglutaminat, Glucose, Glycerol, Harnstoff, Mucopolysaccharide, insbesondere Hyaluronsäure, Natriumlactat, Natrium-Pyrrolidoncarbonsäure, Propylenglycol, Vitamin A, insbesondere Retinole oder ein Derivat derselben, Polysaccharide, Uronsäuren, Saccharoseglutamat, Allantoin, Biotin, Bisabolol, Cholesterol, Collagen oder ein Derivat desselben, Elastin, Glycoproteine, Hyaluronsäure oder ein Derivat derselben, Keratin oder ein Derivat desselben, Lecithin, Linolsäure, Linolensäure, Milchproteine, Niacinamid, Panthenol oder ein Derivat desselben, Riboflavin, Schwefel, Harnstoff, Sojabohnenöl, Tocopherol oder ein Derivat desselben, einzeln oder in Mischung enthält.
  10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich natürliche, synthetische, halbsynthetische Duftstoffe einzeln oder in Mischung enthalten, die in der Lipidmatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipidpartikel adsorbiert sind.
  11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die zusätzlichen natürlichen, synthetischen oder halbsyntheti-

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- 4 -

schen Duftstoffe ätherische Öle, Parfüms, Pheromone oder Repellents sind.

12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie als ätherische Öle Zitronenöl, Rosenöl, Lavendelöl, Bergamotöl, Melissenöl, Nelkenöl, Zimtöl, Orangenöl, Jasminöl, Rosmarinöl, Anisöl, Pfefferminzöl, Sandelholzöl Ylang-Ylang-Öl oder deren isolierte Inhaltsstoffe, insbesondere 1,8-Cineol, Menthol, Terpinhydrat, Limonen,  $\alpha$ -Pinen oder Eugenol enthalten.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Parfüms Allure, Coco, Egoïste, Chanel No. 5, 19, 22 von Chanel, Miss Dior, Dune, Diorissime oder Fahrenheit von Dior, Roma, Laura, Venezia von Laura Biagotti, L'air du temps von Nina Ricci, Chalimar von Guerlain, Tresor von Lancome, Gio von Armani, Escape, Obsession, CK One, CK be, Eternity von Calvin Klein, Berlin, Joop, Rococo, All about Eve, What about Adam, Nightflight von Joop, KL, Lagerfeld, Jako von Karl Lagerfeld oder Extreme von Bulgari enthalten.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 11, 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Repellents natürliche Repellents, insbesondere Citrusöle, Eukalyptusöl und Campher, oder synthetische Repellents, insbesondere N,N-Diethyl-toluamid (DEET), Dibutylphthalat, Dimethylphthalat oder 2-Ethyl-1,3-hexandiol enthalten.
15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Lipid bei Raumtemperatur (20°C) feste Lipide wie natürliche und synthetische Mono-, Di- und Triglyceride, deren Mischungen, Fettalkohole, Ester und Ether derselben, einzeln oder in Mischung enthalten, insbesondere Cetylpalmitat, Glycerolmonostearat, Glycerolpalmitostearat, Glycerolricinoleat, Glyceroltribehenat (Compritrol), Glycerol-

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- 5 -

trilaurat, Hartfett (Witepsol), mikrokristalline Triglyceride (Dynasane), Stearylalkohol einzeln oder in Mischung enthalten.

16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein bei Raumtemperatur (20° C) festes Lipid enthalten, dem mindestens ein bei Raumtemperatur flüssiges Lipid zur Herstellung einer Lipidmischung (lipid blend) zugemischt ist.
17. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie als zugemischtes flüssiges Lipid (gesättigte, partial-gesättigte und ungesättigte) mittelkettige Triglyceride (MCT), insbesondere Miglyol, speziell Miglyol 812, Miglyol 810, Miglyol 840, langkettige Triglyceride (LCT), insbesondere Isopropylmyristat, pflanzliche Öle, insbesondere Avocadoöl, Baumwollsaamenöl, Distelöl, Erdnußöl, Jojobaöl, Kokosnußöl, Leinöl, Nußöl, Olivenöl, Palmkernöl, Sesamöl, Weizenkeimöl, tierische Öle, insbesondere wie Lebertran, Heilbutt-leberöl, Rinderklauenöl, einzeln oder in Mischung enthält.
18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipidpartikel durch Mahlen hergestellt wurden, insbesondere in einer Kugelmühle oder einer Mörsermühle oder durch Luftstrahlmahlung.
19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipidpartikel durch Dispergieren des Lipids in einer äußeren flüssigen Phase hergestellt wurden, wobei das Lipid dabei im festen und/oder flüssigen Zustand vorliegt.
20. Zusammensetzung nach Anspruch 19 dadurch gekennzeichnet, daß das Lipid unterhalb seines Schmelzpunktes in einer äußeren Phase dispergiert worden ist, insbesondere durch eine Rotor-Stator-Kolloidmühle, einen hochtourigen Rührer, insbesondere

**THIS PAGE BLANK (USP10)**

- 6 -

eine Zahnscheibe, einen Hochdruckhomogenisator, insbesondere einen Kolben-Spalt Homogenisator oder mit einem Microfluidizer.

21. Zusammensetzung nach Anspruch 19 dadurch gekennzeichnet, daß das Lipid in der Nähe oder oberhalb seines Schmelzpunktes in einer äußeren Phase dispergiert worden ist, insbesondere durch eine Rotor-Stator-Kolloidmühle, einen hochtourigen Rührer, insbesondere einen Ultra-Turrax, Silverson Rührer, eine Zahnscheibe, einen statischen Mischer im Mikromaßstab oder im Makromaßstab, einen Hochdruckhomogenisator, insbesondere einen Kolben-Spalt Homogenisator oder mit einem Microfluidizer.
22. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die in der äußeren flüssigen Phase dispergierten Lipidpartikel durch Tenside, Polymere oder Peptisatoren (Anti-Flokkulantien) stabilisiert sind und/oder durch Erhöhung der Viskosität der flüssigen Phase durch Zusatz von Viskositätserhöhenden Stoffen eine Stabilisierung gegen Partikelaggregation bewirkt worden ist.
23. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß als Tenside Sorbitanfettsäureester wie Tween, insbesondere Tween 80, Span, insbesondere Span 85, Zuckerester, insbesondere Saccharosestearat, Saccharosedistearat, Saccharoselaurat, Saccharoseoctanoat, Saccharosepalmitat, Saccharosemyristat, Fettalkohole, insbesondere Cetylstearylalkohol, Natriumcetylstearylsulfat, Cocoamidopropylbetain (Tego Betain L7FG), Natrium-Cocoamphoacetat (Miranol Ultra 32), Polyglycerolmethylglucosedistearat (Tego Care 450), Lecithine, insbesondere Sojalecithin oder Eilecithin, Alkaliseifen, Metallseifen, insbesondere Calciumdilaurat, natürliche Tenside, insbesondere Saponine, einzeln oder in Mischung enthalten sind.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



- 7 -

24. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Polymere Blockpolymere, insbesondere Poloxamer, speziell Poloxamer 188 oder 407, Polyvinyllderivate, insbesondere Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polystyrole, einzeln oder in Mischung enthält.
25. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Peptisatoren (Anti-Flokkulantien), insbesondere Natriumcitrat, Natriumpyrophosphat oder Natriumsorbat, einzeln oder in Mischung enthält.
26. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als viskositätserhöhende Substanzen Cellulosederivate, insbesondere Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Polyacrylate, Polyacrylsäuren, Polyvinyllderivate, Alginate, Bentonit, hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil), Pektine, Tragant oder Xanthane einzeln oder in Mischung enthält.
27. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Phase der Dispersion noch zusätzliche UV-blockierende Substanzen und/oder UV-blockierende Partikel, insbesondere Titandioxid, Zinkoxid, Melanin oder Silikate, insbesondere Aerosile, enthält.
28. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 27 dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Formulierung zur Anwendung auf Haut und Schleimhaut vorliegt, insbesondere als Lotion, Creme, Salbe, Paste, Stift, insbesondere Lippenstift, oder Hautspray.
29. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 27 dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Formulierung zur Anwendung auf Haaren oder Kopfhaut vorliegt, insbesondere als

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- 8 -

Shampoo, Pflegekur oder wäßrige oder ölige Lotion.

30. Verwendung von festen, polymorphen, kristallin oder teilkristallin Lipidpartikeln oder einer Zusammensetzung gemäß einem der vorherigen Ansprüche als Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Haaren und Kopfhaut zum Schutz vor gesundheitsschädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Hautbarriere.
31. Verwendung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die in einer äußeren Phase, insbesondere Wasser, dispergierten Partikel direkt als Dispersion auf die Haut oder Schleimhaut aufgetragen werden.
32. Verwendung von festen, polymorphen, kristallin oder teilkristallin Lipidpartikeln oder einer Zusammensetzung gemäß einem der vorherigen Ansprüche zur Herstellung von Mitteln mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Haaren und Kopfhaut zum Schutz vor gesundheitsschädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Hautbarriere.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

10/0304/25  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED

MAY 17 2002

TECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference P 53516	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/06534	International filing date (day/month/year) 10 July 2000 (10.07.00)	Priority date (day/month/year) 13 July 1999 (13.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 7/00, 7/42		
Applicant PHARMASOL GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).	
These annexes consist of a total of <u>8</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I	<input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report
II	<input type="checkbox"/> Priority
III	<input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV	<input type="checkbox"/> Lack of unity of invention
V	<input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI	<input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII	<input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII	<input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06 February 2001 (06.02.01)	Date of completion of this report 09 November 2001 (09.11.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/06534

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_ 1-34 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_ 1-32 \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ 19 July 2001 (19.07.2001)
- ☒ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_ 1/10-10/10 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.  
 These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/06534

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 30-31

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 30-31 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/06534

## I. Basis of the report

- I. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The amendments filed (letter of 19.07.2001) are in line with PCT Article 34(2)(b).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/06534

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

Claims 30 to 31 refer to subject matter that is covered by PCT Rule 67.1(iv) in the opinion of the Examining Authority. Consequently, no report about the industrial applicability of the subject matter of these claims is established (PCT Article 34(2)(a)(i)).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/06534

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	32	YES
	Claims	1-31	NO
Inventive step (IS)	Claims	32	YES
	Claims	1-31	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-29, 32	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 30 to 31 in their present form. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

This report makes reference to the following documents:

- D1 US-A-5 733 531 (GWOZDZ GARRY T ET AL) 31 March 1998 (1998-03-31)
- D2 US-A-5 496 565 (HEINZE FRIEDRICH ET AL) 5 March 1996 (1996-03-05)
- D4 WO-A-98 46200 (SHAMROCK TECHNOLOGIES INC) 22 October 1998 (1998-10-22)
- D7 US-A-5 904 932 (DE VRINGER TOM) 18 May 1999 (1999-05-18)
- D8 DE-A-41 31 562 (MEDAC KLINISCHE SPEZIALPRAEP) 25 March 1993 (1993-03-25).

The present Claims 1 to 32 refer to a composition that is

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



defined using the following parameters: "...wherein during the heating phase in calorimetry the solid polymorphic particles demonstrate an endothermic peak above 20°C". The use of this parameter does not seem to be standard in the relevant field. Consequently, it is not possible to compare the present application with the prior art. It is the applicant's responsibility to prove that the compositions from the prior art do **not** demonstrate an endothermic peak above 20°C. The examination was therefore restricted to the composition without the aforementioned feature.

In Claim 1 there is claimed an **UV protective** composition that comprises solid polymorphous crystalline lipid particles with a size smaller than 5 µm.

D1 to D2, D4 and D7 to D8 disclose compositions containing lipid particles of a size smaller than 5 µm (D1: page 4, line 15 to page 5, line 24; D2: page 2, lines 1 to 8; page 6, lines 6 to 21; D4: Example 17; D7: Claim 1; D8: Claim 1). The additional features in dependent Claims 2 to 29 are also disclosed by the above documents. The subject matter of Claims 1 to 29 is thus not novel (PCT Article 33(2)).

The same remark applies to the use of lipid particles as UV protection (Claims 30 to 31).

In Claim 32 there is claimed the use of lipid particles to produce agents with an UV radiation adsorbing effect for use on the skin, mucous membranes, hair and scalp to protect from UV rays. This use is not disclosed in the international search report citations. The subject matter of Claim 32 is novel since the prior art does not suggest the UV protective effect of lipid particles of the particular particle size, the subject matter of Claim 32

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/06534

involves an inventive step (PCT Article 33(3)).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/06534

## VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite D1 to D2, D4 and D7 to D8 or indicate the relevant prior art disclosed therein.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 00/06534

## VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The use of trademarks in the claims should be avoided (PCT Guidelines, Chapter III-4.5b). The bracketed expressions also lack clarity.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Januar 2001 (18.01.2001)

PCT

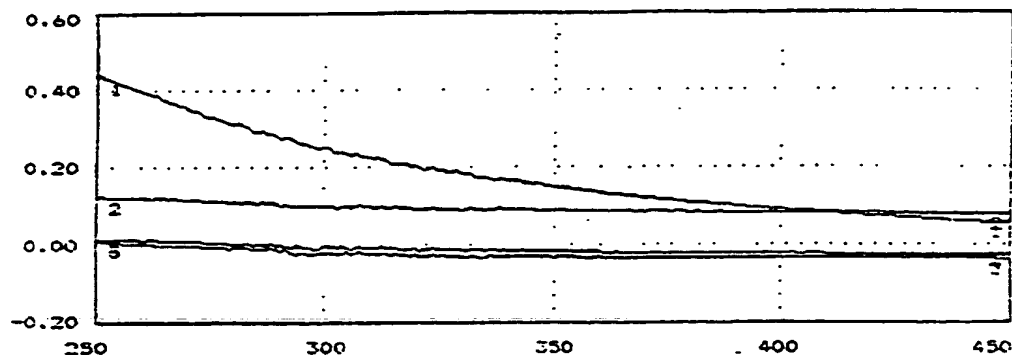
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/03652 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 7/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06534
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
10. Juli 2000 (10.07.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
199 32 156.6 13. Juli 1999 (13.07.1999) DE  
100 16 155.3 31. März 2000 (31.03.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): PHARMASOL GMBH [DE/DE]; Blohmstrasse 66a,  
D-12307 Berlin (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Rainer,  
Helmut [DE/DE]; Stubenrauchstrasse 66, D-12161 Berlin  
(DE). WISSING, Sylvia [DE/DE]; Sächsische Strasse  
23, D-10707 Berlin (DE). MÄDER, Karsten [DE/DE];  
Florapromenade 27, D-13187 Berlin (DE).
- (74) Anwälte: UEXKÜLL & STOLBERG usw.; Zusammen-  
schluss Nr. 1, Beselerstrasse 4, 22607 Hamburg (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: UV RADIATION REFLECTING OR ABSORBING AGENTS, PROTECTING AGAINST HARMFUL UV RADIA-  
TION AND REINFORCING THE NATURAL SKIN BARRIER

(54) Bezeichnung: MITTEL MIT UV-STRAHLUNG ABSORBIERENDER UND/ODER REFLEKTIERENDER WIRKUNG  
ZUM SCHUTZ VOR GESUNDHEITSSCHÄDLICHER UV-STRAHLUNG UND STÄRKUNG DER NATÜRLICHEN  
HAUTBARRIERE



(57) Abstract: The invention concerns UV radiation reflecting or absorbing agents, designed to be applied on the skin, the mucous membranes, the scalp and the hair for protection against harmful UV radiation and to reinforce the natural skin barrier. The inventive agents comprise polymorphous, crystalline or semicrystalline solid polymeric or lipidic particles.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Kopfhaut und Haaren zum Schutz vor gesundheitsschädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Hautbarriere, die feste, polymorphe, kristalline oder teilkristalline Lipid- und/oder Polymerpartikel umfassen.

WO 01/03652 A2



(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender  
Wirkung zum Schutz vor gesundheitsschädlicher UV-Strahlung und  
Stärkung der natürlichen Hautbarriere

Die Erfindung betrifft aus feste, polymorphe Lipidpartikel umfassende Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Kopfhaut und Haaren zum Schutz vor gesundheitsschädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Hautbarriere.

Mit Zunahme des Ozon-Loches sowie weltweiter Abnahme der Dicke der Ozonschicht und daraus resultierender zunehmender Exposition der menschlichen Haut mit gesundheitsschädlicher UV-Strahlung steigt der Bedarf und die Notwendigkeit an Mitteln, die die Haut vor UV-Strahlung schützen, das heißt die UV-Strahlung abschwächen oder im Idealfall vollständig blockieren. Die gesundheitsschädliche Wirkung von UV-Strahlen macht sich unter anderem in Form von Hautkrebs (z.B. Melanom) bemerkbar. Die Zunahme der UV-Strahlenbelastung der Haut in den letzten Jahren hat zu einer starken Zunahme an Hautkrebserkrankungen geführt. Während die

Inzidenz einiger Krebsarten rückläufig ist, ist infolge der zunehmenden UV-Belastung das Melanom der Haut eine der Krebsarten mit der höchsten Steigerungsraten. Alle 5 Jahre verdoppelt sich die Neuerkrankungsrate des malignen Melanoms (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843). Insbesondere ist die Bevölkerung von Ländern mit hoher und intensiver Sonnenbelastung betroffen, z.B. Ozonloch über Südchile, Neuseeland und Australien. So liegt die Inzidenz des malignen Melanoms in Australien fünfmal höher als in Mitteleuropa (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843).

Der traditionelle Lösungsansatz zum Schutz vor UV-Strahlung ist die Einarbeitung von UV-Strahlung absorbierenden Molekülen (sog. UV-Blocker) in Cremes oder Lotionen, die zum Sonnenschutz auf die Haut aufgetragen werden und dort über Stunden verbleiben (N.J. Lowe, Photoprotection, Seminars in Dermatology, Vol. 9, No. 1, 1990, 78-83). Genaugenommen ist die Bezeichnung UV-Blocker irreführend, da die UV-Strahlung nicht vollständig blockiert sondern nur, in Abhängigkeit der Konzentration und chemischen Natur der eingesetzten Substanzen, mehr oder weniger stark abgeschwächt wird.

Einer der Nachteile der molekularen UV-Blocker ist, daß sie analog zu in eine Creme eingearbeiteten Arzneistoffen in die Haut hineindiffundieren. Bei Arzneistoffen ist dies erwünscht bei UV-Blockern nicht, da sie unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen.

Nebenwirkungen von UV-Blockern sind z.B. Photosensibilisierung wie Photoallergie und Phototoxizität sowie Hautirritationen. Bei empfindlichen Personen wird dabei eine Fremdsubstanz - oft ein topischer chemischer UV-Filter - durch UV-Strahlung aktiviert, und diese aktivierte Form ruft dann diese Reaktion hervor (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843). Hautirritationen sind bei einigen Substanzklassen (Salicyliden) so stark sind, daß sie nicht auf der Haut angewandt werden können. Daraus ergibt sich die Forderung, Penetration in

die Haut zu minimieren (E. Mariani, C. Neuhoff, A. Bargagna, F. Bonina, M. Giacchi, G. De Guidi, A. Velardita, Synthesis, in vitro percutaneous absorption and phototoxicity of new benzyli-dene derivatives of 1,3,3-trimethyl-2-oxabicyclo(2.2.2)octan-6-one as potential UV sunscreens, Int. J. Pharm. 161, 65-73). Bei guter Löslichkeit im Vehikel (z.B. molekulare UV-Blocker in der Ölphase einer Lotion oder Creme) kommt es jedoch sehr leicht zu einer Penetration in die Haut (U. Hagedorn-Leweke, B.C. Lippold, Accumulation of sunscreens and other compounds in keratinous substrates, Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, 215-221). Die Hautpenetration molekularer UV-Blocker stellt somit ein ungelöstes Problem dar. Verstärkt kommt daher die Forderung, physikalisch wirkende Lichtschutzfilter einzusetzen, die nicht in die Haut penetrieren (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843).

Weitere Probleme sind die toxikologische Prüfung der UV-Blocker nach den Richtlinien für Kosmetika, die weniger streng sind als die Prüfung für Arzneimittel. UV-Blocker können sich unter UV-Strahlung zersetzen. So entstehen reaktive Zersetzungsprodukte, die insbesondere bei Hautpenetration toxikologisch bedenklich sein können. Für einige UV-Blocker ist bekannt, daß sie spezifisch an Keratinstrukturen der Haut binden und daher nur schwer abzuwaschen sind (U. Hagedorn-Leweke, B.C. Lippold, Accumulation of sunscreens and other compounds in keratinous substrates, Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, 215-221). Ein ideales Sonnenschutzmittel sollte zur Minimierung der Toxizität nach dem Sonnenbad abwaschbar sein.

Die Penetration - und damit die Nebenwirkungen können besonders ausgeprägt sein, wenn die UV-Blocker in der wäßrigen Phase von Öl-in-Wasser (O/W) Cremes oder Lotionen gelöst sind. Die Phase in direktem Kontakt mit der Haut (Wasserphase) hat eine hohe Konzentration an UV-Blocker, so daß der Konzentrationsgradient Wasserphase-Haut groß ist, was nach dem ersten FICK'schen Diffusionsgesetz die Penetration in die Haut fördert. Dies ist

ein Effekt der bei transdermalen therapeutischen Pflastern in der Pharmazie gezielt ausgenutzt wird, bei UV-Blockern jedoch unerwünscht ist und minimiert werden muß.

Ein Ansatz zur Minimierung der Hautpenetration ist die Verwendung von lipophilen UV-Blockern mit geringer Wasserlöslichkeit. Diese sind in der Ölphase der Creme oder Lotion gelöst. Die Wasserphase enthält eine deutlich geringere Konzentration an UV-Blocker. Dies kann bei günstiger chemischer Struktur des UV-Blockers die Penetration in die Haut aufgrund des nun geringeren Konzentrationsgradienten verlangsamen, vermeidet sie aber nicht. Aus der Wasserphase in die Haut diffundierter UV-Blocker wird durch Diffusion von weiterem UV-Blocker aus der Ölphase in die Wasserphase ersetzt. Die Umverteilung in die Wasserphase erfolgt nach dem NERNST'schen Verteilungskoeffizienten einer Substanz.

Um die Nebenwirkung von molekularen UV-Blockern zu umgehen verfolgte man den Ansatz partikuläre UV-Blocker einzusetzen. Ein Beispiel ist das breit eingesetzte anorganische Titandioxid (B.L. Diffey, P.M. Farr, Sunscreen protection against UVB, UVA and blue light; an in vivo and in vitro comparison, British Journal of Dermatology 124, 1991, 258-263). Die Grundidee war, daß die Partikel aufgrund ihrer Größe nicht in die Haut diffundieren und somit keine Nebenwirkungen hervorrufen sollten. Nach dem Sonnenbad sollten die Partikel mit der normalen Körperreinigung von der Haut abgewaschen werden (z.B. Dusche).

Partikuläre UV-Blocker wie Mikropigmente (z.B. Titandioxid) haben einen sofort augenfälligen kosmetischen Nachteil in Präparaten mit hohem Lichtschutzfaktor. Bei der notwendigen hohen Menge an Pigment tritt ein Weißeffekt auf (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843). Besonders effektiv erwiesen sich sehr kleine Titandioxidpartikel (B.L. Diffey, P.M. Farr, Sunscreen protection against UVB, UVA and blue light; an in vivo and in vitro comparison, British Journal of Dermatology 124, 1991, 258-263), so daß sie entsprechend Einsatz mit bis zu

25 % in Kosmetika fanden. Allerdings hat man auch bei Titandioxidpartikeln Wechselwirkungen und Nebenwirkungen mit der Haut gefunden (R.G. van der Molen et al, Efficacy of micronized titanium dioxide-containing compounds in protection against UVB-induced immunosuppression in humans in vivo, Journal of Photochemistry and Photobiology 44, 2, 1998, 143-150), und es kann nicht mehr ausgeschlossen werden, daß Titandioxid in die Haut eindringt (R.G. van der Molen, Tape stripping of human stratum corneum yields cell layers that originate from various depths because of furrows in the skin, Archives of dermatological research, 289, 9, 1997, 514-518). So zeigte sich beispielsweise, daß Titandioxid die Bildung freier Radikale photokatalysieren kann (W.G. Wamer, Oxidative damage to nucleic acids photosensitized by titanium dioxide, Free Radical Biology and Medicine, 23, 6, 1997, 851-858), was sowohl in der Haut als auch auf der Haut bzw. während der Lagerung kritisch zu betrachten ist.

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, daß angesichts der intensiveren Strahlenbelastung bei gleichzeitiger vermehrter Anwendung ein Bedarf sowohl an effizienteren als auch toxikologisch besser verträglichen Sonnenschutzmitteln besteht, insbesondere auch für hochempfindliche Hautareale.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein besser verträgliches Mittel zum Schutz gegen schädliche UV-Strahlung bereitzustellen, daß die oben beschriebenen Nachteile vermeidet und insbesondere die Umverteilung von molekularen UV-Blockern aus der dispergierten Phase (z.B. Öltropfen einer Lotion) in die äußere (disperse) Phase stark minimiert bzw. vermeidet.

Erfindungsgemäß wurde zur Lösung der Aufgabe die bisher üblicherweise verwendeten flüssigen Lipide, aus denen Moleküle leicht heraus diffundieren können, durch festes Lipid und/oder Polymer in Form von festen, polymorphen, kristallinen oder teilkristallinen Lipid- und/oder Polymerpartikeln mit einer Größe unterhalb von 100 µm (Mittelwert der Hauptpopulation) ersetzt, die sich

dadurch auszeichnen, daß während der Aufheizphase in der Wärmekalorimetrie (DSC-Differential Scanning Calorimetry) oberhalb von 20 °C ein endothermer Peak zu beobachten ist. Je nach Erfordernis werden in die festen Lipid- und/oder Polymerpartikel UV-Blocker eingearbeitet. So hergestellte Sonnenschutzmittel sind keine Emulsionen mehr, sondern stellen technologisch eine Suspension dar.

Der Ausdruck "polymorph" bezieht sich dabei auf die Eigenschaften von Molekülen in unterschiedlichen Modifikationen vorliegen zu können. Die polymorphen Formen können kristallin (vollkristallin) (z.B.  $\beta$ -,  $\beta$ i-Modifikation) oder flüssig-kristallin (z.B.  $\alpha$ -Modifikation) sein. Bei Vorliegen mehrerer verschiedener Modifikationen (kristallin und flüssig-kristallin) kann sich daher auch eine teilkristalline Form der erfindungsgemäßen Teilchen ergeben. Liegen nur Modifikationen mit kristalliner Struktur vor, sind die Teilchen ebenfalls kristallin. Liegen in den erfindungsgemäßen Teilchen sowohl Bereiche mit Modifikationen mit kristalliner Struktur als auch Bereiche mit mit flüssig-kristalliner Struktur vor, sind die Teilchen insgesamt teilkristallin.

Bei den angegebenen Partikelgrößen handelt es sich um den Mittelwert der Hauptpopulation. Bei kleinen Partikeln sind es die mittleren Durchmesser gemessen mit Photoenkorrelationspektroskopie (PCS, Meßbereich 3 nm bis 3  $\mu$ m) oder Laserdiffraktometrie (LD). Bei Partikeln > 3  $\mu$ m handelt es sich um mittlere Durchmesser gemessen mit Laserdiffraktometrie. fall nicht anders spezifiziert, ist es der LD-Durchmesser 50%.

Im folgenden wird die Erfindung der Einfachheit halber anhand von Ausführungsformen (a) beschrieben, die Lipide enthalten. Erfindungsgemäß sind jedoch auch Ausführungsformen (b), die Polymer enthalten, oder Ausführungsformen (c) umfaßt, die Lipide und Polymer enthalten. Die Ausführungen gelten daher auch für diese alternativen Ausführungsformen.



Bei der Bestimmung der UV-blockierenden Wirkung wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß im Vergleich zu Emulsionen bereits die Lipidpartikel selbst ohne eingearbeiteten molekularen UV-Blocker eine UV-Strahlung blockierende Wirkung haben (Beispiele 1-3). Somit eröffnet sich sogar die Möglichkeit auf die Verwendung toxikologisch ungünstiger molekularer UV-Blocker zu verzichten.

Die UV-blockierende Wirkung der festen Lipidpartikel nimmt mit steigender Konzentration zu, so daß der gewünschte Lichtschutzfaktor über die Partikelkonzentration eingestellt werden kann (Beispiel 4).

Die UV-blockierende Wirkung ist auch eine Funktion der Partikelgröße. Lipidnanopartikel waren bei identischer Lipidkonzentration in der Suspension effektiver als 4,6 µm große Mikropartikel (Beispiel 5). Dies konnte durch Untersuchungen an Polymerpartikeln unterschiedlicher Größe bestätigt werden. Partikel im Bereich von ca. 500 nm bis 1000 nm zeigten den stärksten UV-blockierenden Effekt, sehr kleine Nanopartikel (60 nm) und größere Mikropartikel waren weniger effektiv (Beispiel 7).

Die Daten belegen, daß prinzipiell analog zu Lipidmikropartikeln auch Polymerpartikel als UV-Blocker eingesetzt werden können. Nachteilig ist hierbei jedoch, daß preiswerte Polymere wie Polystyrol Poly(meth)acrylate, Polycarbonate, Polyamide oder Polyurethane biologisch nicht oder nur langsam abbaubar sind und die Umwelt bei massivem Gebrauch in Sonnenschutzmitteln stark belasten würden. Biologisch abbaubare Polymere wie Polyhydroxybuttersäure oder Polyhydroxyvaleriansäure oder Polylactide sind jedoch vergleichsweise teurer, was gegebenenfalls ihren Einsatz in relativ niedrig preisigen Sonnenschutzmitteln behindert.

Polymerpartikel mit UV-blockierender Wirkung können aus verschiedenen, chemisch sehr unterschiedlichen Polymeren hergestellt werden. Geeignet als Polymer sind jedoch im allgemeinen

bei Raumtemperatur (20°C) feste Polymere wie Polystyrole, Polyacrylate, Polymethacrylate, Polycarbonate, Polyamide, Polyurethane, Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxyvaleriansäure (PHV), Cellulosen und Cellulosederivate, insbesondere Cellulosehydrate, Polylactide (PLA), Polyglycolide (PPGA) und deren Copolymere (PLA/GA) einzeln oder in Mischung. Es können auch Mischungen von Lipiden und Polymeren verwendet werden.

Lipidmikropartikel sind jedoch ökologisch am vorteilhaftesten, speziell wenn sie aus nachwachsenden Rohstoffen (z.B. pflanzlichen Lipiden) hergestellt werden, gleichzeitig sind sie wirtschaftlich am kostengünstigsten.

Die Lipidpartikel-Suspension kann direkt auf die Haut aufgetragen werden, falls gewünscht kann zur Viskositätserhöhung ein Gelbildner zugesetzt werden. Alternativ können die Partikel auch in Lotionen und Cremes eingearbeitet werden. Sie sind darin physikalisch stabil und lösen sich nicht in der Ölphase auf (Beispiel 6).

Nach Austreichen auf eine Oberfläche bilden die Lipidpartikel gleichmäßige Filme, eine Voraussetzung für eine effektive UV-blockierende Wirkung (Beispiel 8). Es kam dabei nicht wie befürchtet zur Ausbildung löcheriger, poröser Filme, sondern zur Bildung eines geschlossenen Films (Beispiel 18). Dieser Lipidfilm stärkt die natürliche Hautbarriere, insbesondere wenn bereits ein geschädigter natürlicher Lipidfilm auf dem Stratum Corneum vorliegt.

In die Lipidpartikel können auch UV-Blocker eingearbeitet werden, um die UV-blockierende Wirkung zusätzlich zu verstärken (Beispiele 11 und 12). Dabei wurde überraschenderweise gefunden, daß die Wirkung von Lipidpartikeln und UV-Blocker nicht nur additiv, sondern auch synergistisch sein kann (Beispiel 17).

Da Sonnenexposition ein Streß für die Haut bedeutet kann es sinnvoll sein, in die Lipidpartikel hautpflegende Substanzen wie Retinolpalmitat oder Antioxidantien wie Tocopherol einzuarbeiten. Es können auch beide Wirkstoffgruppen gleichzeitig verarbeitet werden.

Die erfindungsgemäßen Lipidpartikel können auch eingesetzt werden, um die Wechselwirkung von anorganischen oder organischen Pigmenten mit der Haut zu minimieren. Analog zu den molekularen UV-Blocker werden die Pigmente (pigmentäre oder partikuläre UV-Blocker) in die feste Lipidmatrix eingeschlossen. Die Einarbeitung kann auch problemlos in Lipidpartikel im unteren Nanometerbereich erfolgen (z.B. 200 nm Partikel), da viele Pigmente sehr klein sind (ca. 10-40 nm bei Magnesiumschichtsilikaten wie Aerosil, ca. 15-20 nm bei Titandioxid) (Beispiele 15 und 16).

Möglich ist auch die Einarbeitung einer Kombination von molekularen UV-Blockern und partikulären UV-Blockern (Pigmente) sowie der gleichzeitige Zusatz von hautpflegenden Wirkstoffen sowie Antioxidantien, entweder in die feste Lipidmatrix oder zur äußeren Phase der Lipidpartikeldispersion.

Die erfindungsgemäßen Lipidpartikeldispersionen können auch Emulgator-frei hergestellt werden, was wichtig ist zur Vermeidung der Mallorca-Akne. Die Mallorca-Akne wird nicht allein durch UV-A Strahlung ausgelöst sondern durch die ihre Wechselwirkung mit Emulgatoren in Kosmetika (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843).

Es ergeben sich zusätzlich Anwendungsmöglichkeiten auf Kopfhaut und Haar (z.B. zur Vermeidung von Sonnenbrand bei lichtem Haar, Vermeidung von Ausbleicheffekten bei Haaren). Speziell zur Erhöhung der Adhäsion an die negativ geladenen Haare können die Lipidpartikel durch Verwendung entsprechender Tenside positiv geladen hergestellt werden.

Zur Erhöhung der Akzeptanz des Mittels zur UV-Absorption können in die Lipidpartikel natürliche, synthetische oder halbsynthetische Duftstoffe eingearbeitet werden, z.B. Parfüms, ätherische Öle oder Pheromone.

Beispiele für Parfüms sind Allure, Coco, Egoïste, Chanel No. 5, 19, 22 von Chanel, Miss Dior, Dune, Diorissime oder Fahrenheit von Dior, Roma, Laura, Venezia von Laura Biagotti, L'air du temps von Nina Ricci, Chalimar von Guerlain, Tresor von Lancome, Gio von Armani, Escape, Obsession, CK One, CK be, Eternity von Calvin Klein, Berlin, Joop, Rococo, All about Eve, What about Adam, Nightflight von Joop, KL, Lagerfeld, Jako von Karl Lagerfeld, Extreme von Bulgari.

Beispiele für ätherische Öle sind Zitronenöl, Rosenöl, Lavendelöl, Bergamottöl, Melissenöl, Nelkenöl, Zimtöl, Orangenöl, Jasminöl, Rosmarinöl, Anisöl, Pfefferminzöl, Sandelholzöl Ylang-Ylangöl oder deren isolierte Inhaltsstoffe wie z.B. 1,8-Cineol, Menthol, Terpinhydrat, Limonen,  $\alpha$ -Pinen, Eugenol.

Beispiele für Pheromone sind insbesondere menschliche Pheromone wie Androstenon oder Androstenol.

Die Duftstoffe können in die Lipidpartikel alleine oder in Kombination mit beispielsweise UV-Blockern wie z.B. partikulären oder molekularen UV-Blocker eingearbeitet werden.

Zur Anwendung des Mittels zur UV-Absorption in Insekten-belasteten Gebieten (z.B. Moskitos an indischen Stränden) können in die Lipidpartikel Repellents eingearbeitet werden. Beispiele für Repellents sind natürliche Repellents wie Citrusöle, Eukalyptusöl und Campher oder synthetische Repellents wie N,N-Diethyltoluamid (DEET), Dibutylphthalat, Dimethylphthalat, 2-Ethyl-1,3-hexandiol. Die Repellents können in die Lipidpartikel alleine oder in Kombination mit Duftstoffen und/oder UV-Blockern wie z.B. partikulären oder molekularen UV-Blockern eingearbeitet werden.

Die Erfindung wird im Folgenden ausführlicher anhand der angefügten Figuren 1 bis 18 und von Beispielen beschrieben.

Bei den Fig. 1-5 und 7-17 sind in der Abszisse jeweils die Wellenlänge [nm] und in der Ordinate jeweils die Absorptionen aufgetragen.

**Abbildung 1:** Spektrophotometrische Scans von wäßrigen Dispersionen (Beispiel 1).  
Cetylpalmitat - TegoCare, (2) Miglyol - TegoCare, (3) Cetylpalmitat, (4) TegoCare

**Abbildung 2:** Spektrophotometrische Scans von wäßrigen Dispersionen (Beispiel 2).  
Stearylalkohol - Tween 80, (2) Miglyol - Tween 80, (3) Stearylalkohol, (4) Tween 80

**Abbildung 3:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 3)  
Cetylpalmitat - Tego Care, (2) Miglyol - Tegocare

**Abbildung 4:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 4)  
10 % Cetylpalmitat, (2) 20 % Cetylpalmitat, (3) 30 % Cetylpalmitat, (4) 40 % Cetylpalmitat

**Abbildung 5:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 5)  
Nanopartikel (d50 % 138 nm), (2) Mikropartikel (d50 % 4,6 µm)

- Abbildung 6:** Thermogramm einer Cetylpalmitat SLN-Dispersion (oben) im Vergleich mit der Dispersion eingearbeitet in eine O/W-Creme (mitte) (normiert auf den Anteil an SLN-Dispersion sowie die reine O/W-Creme ohne SLN (unten)
- Abbildung 7:** Spektrophotometrische Scans von Polystyrolpartikelfilmen (Beispiel 7)  
60 nm, (2) 100 nm, (3) 528 nm, (4) 949 nm, (5) 3000 nm
- Abbildung 8:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen zur Bestimmung der Filmgleichmäßigkeit (Beispiel 8)  
(1) - (6) : unterschiedliche Stellungen der Küvette im Halter
- Abbildung 9:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 9)  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360, (2) Cetylpalmitat - TegoCare
- Abbildung 10:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 10)  
10 % Eusolex 4360, (2) 5 % Eusolex 4360, (3) 1 % Eusolex 4360
- Abbildung 11:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 11)  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360, (2) Miglyol - TegoCare - Eusolex 4360
- Abbildung 12:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 12)  
Mikrometerpartikel mit Eusolex 4360 (d50 % 12  $\mu$ m), (2) Mikrometerpartikel (d50% 4,6  $\mu$ m), (3) Nanometerpartikel mit Eusolex 4360 (d50 % 138 nm)

- Abbildung 13:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen  
(Beispiel 13)  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360 - Vitamin  
A palmitat  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360
- Abbildung 14:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen  
(Beispiel 14)  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360 - Vit-  
amin E  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360
- Abbildung 15:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen  
(Beispiel 15)  
Cetylpalmitat - TegoCare, (2) Cetylpalmitat -  
TegoCare - Aerosil 200
- Abbildung 16:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen  
(Beispiel 16)  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360 - Aerosil  
200
- Abbildung 17:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen  
(Beispiel 17)  
Cetylpalmitat - TegoCare (Eigenabsorption Lipid-  
partikel)  
Errechnete Absorption von Cetylpalmitat - Tego-  
Care - Eusolex 4360 - Lipidpartikeln  
Praktisch ermittelte Absorption von Cetylpalmitat  
- TegoCare - Eusolex 4360 - Lipidpartikeln (Syn-  
ergismus)
- Abbildung 18:** Elektronenmikroskopie-Aufnahme des geschlossenen  
Lipidfilms von Beispiel 18

### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß zum Schutz vor UV-Strahlung eine Suspension fester Lipidpartikel verwendet werden kann, wobei die Suspension in einer äußeren Phase (z.B. Wasser) dispergierte Lipidpartikel umfaßt, die bis 20 °C eine feste Matrix besitzen. Die Lipidpartikel sind dadurch gekennzeichnet, daß im Gegensatz zu einer Öl-in-Wasser Emulsion beim Aufheizen in der Differential Scanning Calorimetry (DSC) oberhalb 20° C ein Schmelzpeak erhalten wird. Die Lipidpartikel können (voll)kristallin aber auch teilkristallin sein (z.B. bei Vorhandensein eines Anteils an  $\alpha$ -Modifikation im Lipid).

Die UV-blockierende Wirkung des Mittels wurde durch Messung der UV-Absorption der Lipidpartikeldispersion in einem UV-Spektrophotometer vermessen. Kriterium war die verringerte Durchlässigkeit des Lipidpartikeldispersion für UV-Strahlung im Wellenlängenbereich bis zu 280 nm (UV C), von 280 nm bis 315 nm (= UV B) und von 315 nm bis 400 nm (UV A). Als weiterer Test zur Quantifizierung der UV-blockierenden Wirkung war die Bestimmung der verringerten Durchlässigkeit von Partikelfilmen unter Benutzung des Standardtestes mit Transpore Tape (B.L. Diffey, P.M. Farr, Sunscreen protection against UVB, UVA and blue light; an in vivo and in vitro comparison, British Journal of Dermatology 124, 1991, 258-263). Die Partikelfilme wurden durch Ausstreichen der Partikeldispersion auf Transpore Tape und anschließende Lufttrocknung hergestellt. Die so hergestellten Filme wurden dann auf eine Seite einer Quarz-Küvette aufgeklebt und die UV-Durchlässigkeit im Photometer bestimmt. Die Messungen erfolgten gegen die entsprechenden Referenzen, z.B. O/W Emulsion gleichen Lipidgehaltes sowie UV-Blocker eingearbeitet in die Ölphase einer Emulsion.

Die Herstellung der Lipidpartikel erfolgt durch Dispergierung oder Präzipitation des Lipids, wobei in Lehrbüchern der Pharmazie und Verfahrenstechnik beschriebene allgemein bekannte Methoden



eingesetzt werden. Bei der Dispergierung zerteilt man grob-disperse Lipide durch mechanische Verfahren. Die Lipide können sich hierbei im festen Aggregatzustand (z. B. Mörsermühle) oder im flüssigen Aggregatzustand befinden (z.B. Emulgierung geschmolzener Lipide durch Rührer). Zur Herstellung der Lipidpartikeldispersion können die Lipide zuerst zerkleinert und anschließend in der äußeren (z.B. wäßrigen) Phase dispergiert werden oder alternativ direkt in der äußeren Phase zerkleinert werden. Bei Zerkleinerung des Lipides vor Dispergierung in der äußeren Phase können z.B. eingesetzt werden: Gasstrahlmühle, Rotor-Stator-Kolloidmühle und Mörsermühle.

Die Dispergierung des Lipids in der äußeren Phase kann entweder im festen Zustand (Kaltdispergierung) oder im flüssigen Zustand (Heißdispergierung) erfolgen. Bei der Kaltdispergierung wird das gepulverte Lipid in einer wäßrigen Tensidlösung dispergiert (Rohdispersion) und dann mit einem entsprechenden Gerät weiterverarbeitet. Bei der Heißdispergierung wird das Lipid geschmolzen und in die auf gleicher Temperatur erhitzte äußere Phase gegossen und darin dispergiert (Rohemulsion). Die erhaltene Rohemulsion wird dann mit einem weiteren Dispergiergerät bearbeitet. In Abhängigkeit vom gewünschten Dispersionsgrad, der Konzentration der Lipidphase und dem Aggregatzustand des Lipids werden als Dispergiersysteme z.B. eingesetzt: Hochdruckhomogenisatoren vom Typ des Kolben-Spalt-Homogenisators (APV Gaulin Systeme, French Press, Avestin), Jet-Stream-Homogenisatoren (z.B. Microfluidizer), Rotor-Stator-Systeme (Ultra-Turrax, Silverson-Homogenisatoren), Ultraschallbad, Ultraschallstab, Ultraschallhomogenisatoren, statische Mischer im Mikro- und Makromaßstab (z. B. Firma Sulzer, Schweiz) sowie Mikromischer (= statische Mikromischer der IMM GmbH, Mainz).

Zur Herstellung der Lipidpartikel durch Präzipitation wird das Lipid in einem Lösungsmittel gelöst und dann mit einem Nicht-Lösungsmittel gemischt. Aufgrund der Löslichkeitsverschlechterung präzipitieren Lipidpartikel. Alternativ kann auch eine Mikroemul-

sion mit dem geschmolzenen Lipid hergestellt werden. Die bei erhöhter Temperatur erhaltene Mikroemulsion wird dann durch Brechen in eine Makroemulsion überführt, die bei Abkühlen feste Lipidpartikel ausbildet. Brechen der Mikroemulsion kann durch einfaches Abkühlen oder Zugabe von Wasser in die Mikroemulsion erfolgen. Alternativ kann die Mikroemulsion auch in Wasser, bevorzugt kaltes Wasser, gegossen werden.

Die bei der Herstellung der Lipidpartikeldispersion erhaltene Partikelgröße ist eine Funktion von vielen Parametern, z.B.:

- Art des Zerkleinerungsverfahrens
- Tensidkonzentration
- Lipidkonzentration
- Temperatur.

Generell erhält man bei Verfahren mit geringer Leistungsdichte wie einer Mörsermühle Partikel im Größenbereich ca. 50-100 µm. Bei niedriger Tensidkonzentration und hoher Lipidkonzentration können hochtourige Rührer Partikel mit mittlerem Durchmesser im Bereich von wenigen µm bis ca 10-20 µm erzeugen. Bei hoher Tensidkonzentration und gleichzeitig niedriger Lipidkonzentration werden auch Partikel im Nanometerbereich erhalten. Hochfeine Dispersionen mit Teilchengrößen von bis zu ca. 50 nm erzeugt man in der Regel mit Hochdruckhomogenisationsverfahren.

Eine Vielzahl unterschiedlicher Lipide kann zur Herstellung von Lipidpartikeldispersionen eingesetzt werden. Dies sind sowohl chemisch einheitliche Lipide als auch Mischungen derselben. Charakterisiert sind die erfindungsgemäß geeigneten Lipide dadurch, daß sie in der Dispersion im kristallinen Zustand (z.B.  $\beta$ -,  $\beta$ i-Modifikation) oder im flüssig-kristallinen Zustand ( $\alpha$ -Modifikation) vorliegen. Es kann auch eine Mischung mehrerer solcher kristallinen oder flüssig-kristallinen Lipide vorliegen. Bei eingesetzten Lipidmischungen können auch flüssige Lipide (z.B. Öle, lipophile Kohlenwasserstoffe, lipophile organische

Flüssigkeiten wie Oleylalkohol) den festen Lipiden (z. B. Glyceride, lipophile Kohlenwasserstoffe wie Hartparaffin) zugemischt werden (sog. "lipid blends").

Einsatz finden z. B. folgende Lipide als dispergierte Phase und sie können als individuelle Komponente oder als Mischung angewendet werden: Natürliche oder synthetische Triglyceride bzw. Mischungen derselben, Monoglyceride und Diglyceride, alleine oder Mischungen derselben oder mit z.B. Triglyceriden, selbst-emulgierende modifizierte Lipide, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole, einschließlich ihrer Ester und Ether sowie in Form von Lipidpeptiden, oder beliebige Mischungen derselben. Besonders geeignet sind synthetische Monoglyceride, Diglyceride und Triglyceride als individuelle Substanzen oder als Mischung (z.B. Hartfett, Imwitor 900), Triglyceride (z.B. Glyceroltrilaurat, Glycerolmyristat, Glycerolpalmitat, Glycerolstearat und Glycerolbehenat) und Wachse wie z.B. Cetylpalmitat und weisses Wachs (DAB), außerdem Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Hartparaffin.

Als bei Raumtemperatur (20°C) flüssige Lipide können zur Herstellung einer Lipidmischung (lipid blend) z.B. zugemischt werden: mittelkettige Triglyceride (MCT) wie Miglyol (z.B. Miglyol 812, Miglyol 810, Miglyol 840), langkettige Triglyceride (LCT) wie Isopropylmyristat, pflanzliche Öle wie Avocadoöl, Baumwollsaamenöl, Distelöl, Erdnußöl, Jojobaöl, Kokosnußöl, Leinöl, Nußöl, Olivenöl, Palmkernöl, Sesamöl, Weizenkeimöl, tierische Öle wie Lebertran, Heilbuttleberöl, Rinderklauenöl einzeln oder in Mischung.

Der Anteil der inneren oder Lipidphase an der Dispersion ist 0,1 % bis 80 % (Gew./Gew. bzw. m/m) und liegt vorzugsweise im Bereich von 1 % bis 40 % (m/m), bezogen auf das Gewicht der Gesamtdispersion) Sollte der Zusatz von dispersionsstabilisierenden Additiven notwendig oder gewünscht sein, z.B. Emulgatoren, um stabile Dispersion zu produzieren zu können, so können diese in Form von reinen Substanzen (z.B. Einzeltensid) oder in

Form von Mischungen (Mischemulgatoren, Komplexemulgatoren wie z.B. Lanette N) eingearbeitet sein, um die Partikel zu stabilisieren. Die Menge an solchen Additiven in der Dispersion liegt im Bereich von 0,01 % bis 30 % und vorzugsweise im Bereich von 0,5 % bis 20 %, bezogen auf das Gesamtgewicht der Dispersion.

Zur physikalischen Stabilisierung der Lipidpartikeldispersionen oder zur gezielten Oberflächenmodifikation der Lipidpartikel können die Tenside, Stabilisatoren und Polymere eingesetzt werden, die allgemein aus der Herstellung von Dispersionen bekannt sind. Beispiele dafür sind:

1. sterisch stabilisierende Substanzen wie Poloxamere und Poloxamine (Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Block-Copolymere), ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, besonders Polysorbate (z.B. Polysorbat 80 bzw. Tween 80®), ethoxylierte Mono- und Diglyceride, ethoxylierte Lipide, ethoxylierte Fettalkohole oder Fettsäuren, und Ester und Ether von Zuckern oder von Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (z.B. Saccharosestearat, Saccharosedistearat, Saccharoselaurat, Saccharoseoctanoat, Saccharosepalmitat, Saccharosemyristat).
2. geladene ionische Stabilisatoren wie Diacetylphosphate, Phosphatidylglycerin, Lecithine unterschiedlicher Herkunft (z.B. Eilecithin oder Sojalecithin), chemisch modifizierte Lecithine (z.B. hydrierte Lecithine), Phospholipide und Sphingolipide, Mischung von Lecithinen mit Phospholipiden, Sterolen (z.B. Cholesterol und Cholesterol-Derivate wie Stigmasterin) und gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Natriumglycocholat, Natriumtaurocholat, Natriumdeoxycholat oder ihre Mischungen, Aminosäuren oder Anti-Flokkulantien, wie z.B. Natriumcitrat, Natriumpyrophosphat, Natriumsorbat, zwitterionische Tenside wie z.B. (3-[(3-Cholamidopropyl)-dimethylammonio]-2-hydroxy-1-propansulfonat) [CHAPSO], (3-[(3-Cholamidopropyl)-dimethyl-

ammonio]-1-propansulfonat) [CHAPS] und N-Dodecyl-N,N-dimethyl-3-ammonio-1-propansulfonat, kationische Tenside, insbesondere als Konservierungsmittel eingesetzte Verbindungen, wie z.B. Benzyldimethylhexadecylammoniumchlorid, Methylbenzethoniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid.

3. viskositätserhöhende Substanzen wie z.B. Cellulose-Ether und Cellulose-Ester (z.B. Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose), Polyvinylderivate wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Alginate, Polyacrylate (z.B. Carbopol), Xanthane und Pektine.

Die geladenen Stabilisatoren sind, wenn notwendig oder gewünscht, vorzugsweise mit 0,01 % bis 20 % (m/m), bezogen auf Gesamtgewicht der Dispersion) und insbesondere in einer Menge von 0,05 % bis zu 10 % in der Lipidpartikeldispersion enthalten.

Viskositätserhöhende Substanzen sind, wenn notwendig oder erwünscht, im ähnlichen Verhältnis in der Formulierung eingearbeitet, vorzugsweise in einer Menge von 0,01-20 % und insbesondere in einer Menge von 0,1 % bis 10 % (m/m) und vorzugsweise im Bereich zwischen 0,5 % und 5 %, bezogen auf Gesamtgewicht der Dispersion).

Als äußere Phase (Dispersionsmedium, kontinuierliche Phase) können Wasser, wäßrige Lösungen oder Flüssigkeiten mischbar mit Wasser, sowie Glycerin oder Polyethylenglykol und ölige Flüssigkeiten wie Miglyole (medium chain triglycerides - MCT) und andere Öle (Rizinus-, Erdnuß-, Soja-, Baumwollsaamen-, Raps-, Leinsamen-, Oliven-, Sonnenblumen-, Distelöl eingesetzt werden. Im Prinzip kann jede flüssige Phase eingesetzt werden, sofern sie die Lipidpartikel nicht löst oder anläßt.

Tensidfreie Lipidpartikeldispersionen werden hergestellt durch Dispergierung der Lipidphase in einer wäßrigen Lösung, die eine oder mehrere viskositätserhöhende Substanzen enthält, entweder allein oder in Kombination mit anderen Substanzen, sowie Zucker, Zuckeralkohole, besonders Glukose, Mannose, Trehalose, Mannitol, Sorbitol sowie andere. Desweiteren ist es möglich, eine Kombination der viskositätserhöhenden Stoffe oder die Kombination dieser mit Zuckern oder Zuckeralkoholen, oder in einer weiteren Kombination mit Ladungsstabilisatoren oder Anti-Flokkulantien zu gebrauchen.

Die Partikelbildung zur Erzielung einer engen Partikelgrößenverteilung und unter Minimierung von Partikelaggregaten kann durch weitere Zusätze gefördert werden. Derartige Zusätze sind Substanzen, die den pH-Wert verschieben (z. B. Erhöhung des Zetapotentials, Beeinflussung der Tensidstruktur wie Dissoziationsgrad) oder die Stabilität der Lipidpartikeldispersion über andere Mechanismen erhöhen, z. B. über Beeinflussung der Wasserstruktur (z. B. Zugabe von Elektrolyten) oder durch Effekte auf die stabilisierende Tensidschicht (z. B. Glukose bei Lecithin).

Die zusätzliche Beladung der Lipidpartikel mit UV-blockierenden Substanzen, Antioxidantien wie Tocopherol und hautpflegenden Substanzen (z.B. Retinol und seine Derivate, Harnstoff) - hier alle zusammengefaßt als "Wirkstoffe" - kann auf verschiedenen Wegen, einzeln oder in Kombination erfolgen. Der oder die Wirkstoffe sind in den Lipidteilchen gelöst, lösungsvermittelt (z.B. mit Tensiden oder Cyclodextrinen) oder dispergiert. Ferner können sie an deren Oberfläche adsorbiert sein. Aufgrund des Feststoffcharakters der Partikelmatrix können auch hydrophile Wirkstoffe in Form einer wäßrigen Wirkstofflösung in die Lipidphase eingearbeitet werden. Nach dieser Einarbeitung und der anschließenden Dispergierung des Lipids in dem wäßrigen Dispersionsmedium entsteht ein System W/F/W, d.h. Wasser in Fett in Wasser. Der Lipidkern schließt hierbei die wäßrige Wirkstoff-

lösung aufgrund seines festen Aggregatzustandes besser ein als es bei vergleichbaren multiplen Emulsionen Wasser in Öl in Wasser (W/Ö/W) möglich ist.

Die Einarbeitung des oder der Wirkstoffe kann nach verschiedenen Methoden erfolgen. Beispielfhaft seien genannt:

1. Lösen des Wirkstoffs in der inneren (z.B. geschmolzenen) Phase.
2. Lösen des Wirkstoffs in einem mit der inneren Phase mischbaren Lösungsmittel und Zugabe dieser Wirkstofflösung zur inneren Phase. Anschließend wird gegebenenfalls das Lösungsmittel teilweise oder vollständig entfernt.
3. Dispergieren des Wirkstoffs in der inneren Phase (z.B. durch Dispergieren eines Feststoffs wie Titandioxid oder gezielte Präzipitation in der inneren Phase).
4. Lösen des Wirkstoffs in der äußeren, wäßrigen Phase (z.B. amphiphile Substanzen) und Einbindung des Wirkstoffs in einen die Lipidpartikel stabilisierenden Tensidfilm während der Herstellung.
5. Adsorption des Wirkstoffs an der Teilchenoberfläche.
6. Lösen des Wirkstoffs in der Lipidphase mittels eines Lösungsvermittlers (z.B. eines Blockcopolymeren, Sorbitanfettsäureesters, Cyclodextrins), anschließende Dispergierung der Lipidphase zur Herstellung der Vordispersion. Der Wirkstoff liegt dann in den Partikeln als feste Lösung vor.
7. Einarbeiten von wäßrigen Wirkstofflösungen in die Lipidphase und anschließende Dispergierung der Lipidphase zur

Herstellung der Vordispersion, so daß ein System W/F/W entsteht, das den multiplen Emulsionen analog ist.

8. Dispergieren des Wirkstoffes in der geschmolzenen Lipidphase über einen Quellungs- oder Gelbildungsprozeß (z.B. Aerosil als Oleogelbildner in geschmolzenem Lipid).

Als molekulare UV-Blocker können erfindungsgemäß unter anderem eingesetzt werden: Benzophenon und seine Derivate wie 4-Phenylbenzophenon, 2-Hydroxy-4-n-octyloxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon, Sulisobenzonum, Benzimidazolderivate wie Phenylbenzimidazolsulfonsäure, Campherderivate wie 3-Benzylidencampher, 3-(4-Methylbenzyliden)campher, Terephthalylidendicamphersulfonsäure, Dibenzoylmethane wie 4-Isopropyl-dibenzoylmethan, 4-tert.-Butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan, Zimtsäureester wie p-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, p-Methoxyzimtsäureisoamylester, p-Methoxyzimtsäureoctylester, p-Methoxyzimtsäurepropylester p-Aminobenzoesäure (PABA) und seine Derivate wie p-Aminobenzoesäureglycerol-ester, Butyl-PABA, Octyl-dimethyl-PABA, oder weitere Substanzen wie 2-Ethylhexylsalicylat, Homosalat, Mexoryl® SX, Mexoryl® XL Octylsalicylat, Octyltriazon, Oxybenzon, einzeln oder in Mischung.

Als anorganische Pigmente oder organische Pigmente (partikuläre UV-Blocker) können erfindungsgemäß unter anderem eingesetzt werden: Bariumsulfat, Bentonite, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Eisen-(III)-oxide, Eisenoxidhydrat, Kaolin, Kohlenschwarz, Kupferoxid, Magnesiumoxid, Silber, Siliziumdioxid (z.B. Aerosile), Syloid, hydrophobes alkyliertes Siliziumdioxid (z.B. Aerosil R972), Talcum, Titandioxid, Wismutoxychlorid, Zinkoxid, Zinkstearat, Melanin einzeln oder in Mischung.

Als antioxidativ wirkende Substanzen können erfindungsgemäß unter anderem eingesetzt werden: Retinol, Retinolderivate wie Retinolpalmitat, Retinolacetat, Vitamin E, Vitamin E-Derivate wie



Vitamin E-Acetat, Vitamin E-Linoleat, Vitamin E-Nicotinat, Vitamin E-Palmitat, Vitamin E-POE(22)succinat, Vitamin C, Vitamin C-Derivate wie z.B. Vitamin C-Palmitat, Magnesiumascorbat, Magnesiumphosphat, Aescin, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT), Cystein, Dilaurylthiodipropionat, Dodecylgallat, Kaffeesäure Propylgallat, einzeln oder in Mischung.

Als hautpflegende Substanzen und/oder feuchtigkeitserhöhende Substanzen können erfindungsgemäß unter anderem eingesetzt werden: Aminosäurederivate wie Arginin-Pyroglutaminat, Glutaminsäure, Lysin-Pyroglutaminat, Glucose, Glycerol, Harnstoff, Mucopolysaccharide wie Hyaluronsäure, Natriumlactat, Natrium-Pyrrolidoncarbonsäure, Propylenglycol, Retinole, Vitamin A und seine Derivate, Saccharoseglutamat, Allantoin, Biotin, Bisabolol, Cholesterol, Collagen und seine Derivate, Elastin, Glycoproteine, Hyaluronsäure und seine Derivate, Keratin und seine Derivate, Lecithin, Linolsäure, Linolensäure, Milchproteine, Niacinamid, Panthenol und seine Derivate, Riboflavin, Schwefel, Harnstoff, Sojabohnenöl, Tocopherol und seine Derivate, einzeln oder in Mischung.

Zur Herstellung und Charakterisierung der Lipidpartikel in den Beispielen wurden folgende Geräte eingesetzt: Ultra-Turrax T25, Janke und Kunkel, Staufen, mit Dispergierwerkzeug S25 KR; Micron Lab 40, APV Homogeniser, Lübeck; Coulter LS230, Coulter Electronics, Krefeld; Zetasizer 4, Malvern Instruments, Essen; Uvikon 940 Spectrophotometer, Kontron, Neufahrn; Rasterelektronenmikroskop S360, Cambridge Instruments, England.

Die verwendeten Lipide, Tenside und UV-Blocker waren: Precifac ATO, Gattefossé, Frankreich; Tego Care 450, Th. Goldschmidt, Essen; Stearylalkohol, Fluka, Neu-Ulm; Tween 80, Merck, Darmstadt; Eusolex 4360, Merck, Darmstadt

Die Partikel verstärken die natürliche Hautbarriere, indem sie einen geschlossenen Lipidfilm beim Ausstreichen bilden (Beispiel

18). Im Gegensatz zur bekannten löcherigen, porösen Filmbildung mit dichter Kugelpackung wurde beim Aufstreichen der Lipidpartikeldispersion zur Herstellung von Filmen die Ausbildung eines geschlossenen Lipidfilmes beobachtet und mit Elektronenmikroskopie nachgewiesen. Eine beschädigte natürliche Lipidbarriere der Haut kann dadurch repariert bzw. ersetzt werden.

Zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln können Lipidpartikeldispersionen mit einem höheren Lipidgehalt (z.B. > ca. 40 %), bezogen auf das Gesamtgewicht der Dispersion, hergestellt werden (d.h. beispielsweise > 40 g Lipid in 100 g Dispersion), die aufgrund der hohen Feststoffkonzentration in der Regel eine ausreichend hohe Konsistenz besitzen, so daß sie sich zum Auftragen auf die Haut eignen. Bei niedriger konzentrierten Lipidpartikeldispersionen kann es erforderlich sein die Viskosität der äußeren Phase zu erhöhen, z.B. durch Zusatz eines Gelbildners. Die Wahl des Gelbildners erfolgt in Abhängigkeit von der chemischen Natur der äußeren Phase (z.B. Hydroxyethylcellulose bei Wasser, Aerosil bei Wasser oder Öl etc.). Alternativ können die erfindungsgemäßen Lipidpartikel Lotionen (z.B. O/W Emulsionen), Cremes oder Salben zugesetzt bzw. in diese eingearbeitet werden. der Zusatz von grobdispersen Lipidpartikeln kann dadurch erfolgen, daß das Lipidpulver in diese Systeme eingerührt wird. Hochfeine Lipid-partikel (z.B. im Nanometerbereich) können als höher konzentrierte Dispersion zugemischt werden. Alternativ können Lipid-partikeldispersionen direkt bei der Herstellung von Lotionen und Cremes eingearbeitet werden, indem man einen Teil der Wasserphase durch eine ausreichend hoch konzentrierte Lipidpartikeldispersion ersetzt.

### Beispiele

#### Beispiel 1:

#### UV-blockierende Wirkung von Cetylpalmitat-Partikeln im Vergleich zu Miglyol-Emulsionen

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion bestehend aus 10 % (m/m) Cetylpalmitat, 1,2 % (m/m) Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) und Wasser durch Hochdruckhomogenisation hergestellt. Die Mischung von Lipid und Emulgator wurde bei 75°C geschmolzen und in der wäßrigen Lösung mit einem Ultra-Turrax T25 mit Dispergierwerkzeug S25, Janke und Kunkel, dispergiert (8000 rpm, für 1 Minute). Die erhaltene Rohemulsion wurde dann mit einem APV Gaulin LAB 40 Homogenisator bei 500 bar mit 3 Zyklen bei 75°C homogenisiert. Es entstanden Lipidpartikel mit einem PCS-Durchmesser von 221 nm und einem Polydispersitätsindex von 0,06. Als Vergleich wurde ein Emulsionssystem hergestellt, wobei die 10 % Cetylpalmitat durch 10 % Miglyol 812 ersetzt wurden. Herstellparameter war Dispergierung mit dem Ultra-Turrax (8000rpm für 1 Minute). Die UV-blockierende Wirkung wurde mit einem Uvikon 940 Spektrophotometer, Kontron, in dem Wellenlängenbereich von 250-450 nm untersucht. Lipidpartikel-Dispersion und Emulsion wurden hierfür verdünnt (5 µL in 1 mL Wasser), gemessen wurde gegen Wasser. Die Emulsion zeigte über den gemessenen Bereich eine konstante Absorption von ca. 0,15, die Lipidpartikel-Dispersion einen Anstieg der Absorption von 0,1 bei 450 nm auf 0,45 bei 250 nm. Messungen einer reinen Lipidlösung (in 96 % Ethanol) bzw. wäßriger Tensidlösung gleicher Konzentration absorbierten über den gesamten Meßbereich nicht (Abb. 1).

**Beispiel 2:**UV-blockierende Wirkung von Stearylalkohol-Lipidpartikeln

Lipidpartikel und Emulsion wurden wie in Beispiel 1 hergestellt, das Tensid war 1,2 % Polysorbat 80 (Tween 80). Im Spektrophotometer zeigte die Emulsion aus Miglyol über den gesamten Bereich lediglich einen Absorptionswert von 0 – 0,05 (d.h. dies ist nahe dem Grundrauschen des Gerätes), die Lipidpartikel aus Stearylalkohol besaßen eine ansteigende Absorption von 0,3 bei 450 nm bis auf 1,3 bei 250 nm. Messungen einer reinen Lipidlösung (in 96 % Ethanol) bzw. wäßriger Tensidlösung gleicher Konzentration absorbierten über den gesamten Meßbereich nicht (Abb. 2).

**Beispiel 3:**UV-blockierende Wirkung von Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion mit Cetylpalmitat und dem Tensid Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) nach Beispiel 1 hergestellt. Als Vergleich diente die Emulsion mit Miglyol und dem Tensid TegoCare hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm<sup>2</sup> Transpore™ Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spektrophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichtetes Transpore Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Für den Emulsionsfilm ergab sich über den gemessenen Bereich (450-250 nm) eine relativ konstante Absorption von 0,25-0,30; die Absorption der Lipidpartikel stieg von 0,45 bei 450 nm auf 1,1 bei 280 nm an (Abb. 3).

**Beispiel 4:**Erhöhung der Absorption in Abhängigkeit der Lipidkonzentration

Lipidpartikel aus Cetylpalmitat stabilisiert mit Tego Care wurden bei unterschiedlichen Lipidkonzentrationen produziert. Die Lipidkonzentrationen betrugen 10 %, 20 %, 30 % und 40 % bei proportionaler Tego Care Konzentration von 1,2 %, 2,4 %, 3,6 %, und 4,8 %. Die korrespondierenden Laser-Diffraktometrie LD-50 %-Durchmesser waren 138 nm, 214 nm, 142 nm und 178 nm mit ansteigender Lipidkonzentration. Die Absorption der analog Beispiel 3 auf Transpore™ Tape aufgetragenen Filme stieg konzentrationsabhängig an (Abb. 4).

Lipidkonzentration	Absorption bei 450 nm	Absorption bei 280 nm
10 %	0,45	1,1
20 %	0,8	1,33
30 %	0,9	1,58
40 %	1,1	1,8

**Beispiel 5:**UV-blockierende Wirkung als Funktion der Partikelgröße

Lipidpartikel wurden hergestellt analog Beispiel 1. Die Zusammensetzung betrug 10 % Lipid, 1,2 % Tensid und Wasser. Herstellung der Lipide erfolgte durch Dispergierung im geschmolzenen Zustand (75 °C) mit einem hocheffizienten Ultra-Turrax-Rührer (8000 rpm für 5 Minuten) und alternativ mit Hochdruckhomogenisation (Bedingungen wie in Beispiel 1). Die Partikelgröße mit dem Rührer betrug 4,6 µm (d50 % - Durchmesser 50 %), die Partikelgröße nach Hochdruckhomogenisation 138 nm (d50 %). Beide Lipidpartikel-Dispersionen wurden wie in Beispiel 3 beschrieben auf Transpore™ Tape aufgebracht und nach Trocknung bei Raumtemperatur sofort im UV-Spektrophotometer vermessen. Die Absorption betrug über den

gesamten Meßbereich etwa 0,45 für die Lipid-Mikropartikel und stieg für die durch Hochdruckhomogenisation hergestellten Lipid-Nanopartikel von 0,45 bei 450 nm auf 1,1 bei 280 nm an (Abb. 5).

#### Beispiel 6:

##### Stabilität der festen Lipidpartikel nach Einarbeitung in eine Creme

Lipidpartikel folgender Zusammensetzung wurden hergestellt: 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methyl-glucosdistearat (Tego Care 450) und Wasser. Die Mischung von Lipid und Emulgator wurde bei 75 °C geschmolzen und in der wäßrigen Lösung mit einem Ultra-Turrax T25 mit Dispergierwerkzeug S25, Janke und Kunkel dispergiert (8000 rpm, für 1 Minute). Die erhaltene Rohemulsion wurde dann mit einem APV Gaulin LAB 40 Homogenisator bei 500 bar mit 3 Zyklen bei 75 °C homogenisiert. Es entstanden Lipidpartikel mit einem PCS-Durchmesser von 220 nm und einem Polydispersitätsindex von 0,06. Die Lipidpartikel wurden im Verhältnis 1 : 1 mit einer im Handel erhältlichen O/W-Emulsion gemischt. Die Mischung erfolgte durch Rühren in einer Fantaschale mit Pistill. Die Integrität der Partikel wurde mit Differential Scanning Calorimetry (DSC) bestimmt. Der Schmelzpeak der Lipidpartikel-Dispersion betrug 16,8 J/g, nach Einarbeitung einer äquivalenten Menge an Lipidpartikel-Dispersion in die Creme betrug der Schmelzpeak in der Creme 16,6 J/g. Die Partikel waren physikalisch stabil über 6 Monate. Nach 6 Monaten Lagerung bei 20 °C betrug der Schmelzpeak 16,2 J/g und war nicht signifikant unterschiedlich vom Ausgangswert (Abb. 6).

**Beispiel 7:**UV-blockierende Wirkung von Polymerpartikeln als Funktion der Partikelgröße

2,5%ige Latex-Dispersionen mit Partikelgrößen von 60 nm, 100 nm, 528 nm, 949 nm und 3000 nm wurden analog Beispiel 3 auf Transpore™ Tape aufgetragen und sofort über den Bereich von 450 nm bis 250 nm vermessen. Für Partikelgrößen bis 528 nm gilt: Je größer die Partikel desto größer die Absorption. Oberhalb von ca. 1 µm sinkt die Absorption wieder (stärkere Absenkung im langwelligeren Bereich) (Abb. 7).

**Beispiel 8:**Gleichmäßigkeit der auf Transpore™ Tape aufgetragenen Filme

Eine Lipidpartikeldispersion aus 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) und Wasser wurde hergestellt. 50 µl dieser Dispersion wurden analog Beispiel 3 gleichmäßig auf eine Fläche von 4,5cm<sup>2</sup> einer mit Transpore™ Tape beklebten Quarzküvette aufgetragen und über den Wellenlängenbereich von 450 bis 250 nm vermessen. Dabei wurde die Küvette in unterschiedlichen Stellungen im Halter befestigt und somit der Film über einer Länge von 8mm vermessen. Die Absorptionswerte schwanken kaum, so daß Filmgleichmäßigkeit gegeben ist (Abb. 8).

**Beispiel 9:**UV-blockierende Wirkung von UV-Blocker enthaltenden Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion mit Cetylpalmitat und dem Tensid Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) nach Beispiel 1 hergestellt, wobei der lipophile Breitbandfilter 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) in einer Konzentra-

tion von 10 % bezogen auf das Lipid (entspricht 1 % bezogen auf den Gesamtansatz) mit der Lipidphase aufgeschmolzen und so eingearbeitet wurde. Als Vergleich diente die reine Lipidpartikeldispersion, hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm<sup>2</sup> Transpore™ Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spektrophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichteter Transpore™ Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Die UV-Blocker enthaltende Dispersion zeigte im Bereich unterhalb 380 nm eine deutlich höhere Absorption mit dem für Eusolex 4360 typischen Verlauf (Peaks bei ca. 335 und 290 nm) als die reinen Lipidpartikel (Abb. 9).

#### Beispiel 10:

##### Erhöhung der Absorption in Abhängigkeit der UV-Blocker-Konzentration

Lipidpartikel-Dispersionen mit 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) und Wasser wurden nach Beispiel 1 hergestellt, wobei bezogen auf das Lipid 10 %, 5 % und 1 % 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) analog Beispiel 9 eingearbeitet wurde. Die Dispersionen wurden nach Beispiel 3 auf Transpore™ Tape aufgetragen und vermessen. Die Absorption war konzentrationsabhängig, wenn auch nicht proportional (Abb. 10).

#### Beispiel 11:

##### UV-blockierende Wirkung von UV-Blocker enthaltenden Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion mit Cetylpalmitat, dem Tensid Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) und 10 % 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) bezogen auf



den Lipidgehalt, nach Beispiel 9 hergestellt. Als Vergleich diente die Emulsion mit Miglyol und dem Tensid TegoCare, hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1, wobei hier ebenfalls 10 % Eusolex 4360 bezogen auf den Miglyolgehalt eingearbeitet wurde. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm<sup>2</sup> Transpore Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spektrophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichteter Transpore™ Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Für den Emulsionsfilm ergab sich über den gemessenen Bereich (450-250 nm) eine Absorption, die deutlich unterhalb der Absorption der Lipidpartikeldispersion lag (Abb. 11).

#### Beispiel 12:

##### UV-blockierende Wirkung nach Einarbeitung eines UV-Blockers als Funktion der Partikelgröße

Lipidpartikel wurden hergestellt analog Beispiel 9. Die Zusammensetzung betrug 10 % Lipid, 1,2 % Tensid, 10 % UV-Blocker bezogen auf den Lipidgehalt und Wasser. Herstellung der Lipide erfolgte durch Dispergierung im geschmolzenen Zustand (75 °C) mit einem hochtourigen Ultra-Turrax-Rührer (8000 Umdrehungen pro Minute, 5 Minuten) und alternativ mit Hochdruckhomogenisation (Bedingungen wie in Beispiel 1). Die Partikelgröße mit dem Rührer betrug 12 µm (d50 %), die Partikelgröße nach Hochdruckhomogenisation 138 nm (d50 %). Beide Lipidpartikel-Dispersionen wurden wie in Beispiel 3 beschrieben auf Transpore™ Tape aufgebracht und nach Trocknung bei Raumtemperatur sofort im UV-Spektrophotometer vermessen. Die Absorption der Mikropartikel lag im ganzen UV-Bereich deutlich unter der Absorption der Nanopartikel (Abb. 12).

**Beispiel 13:**UV-blockierende Wirkung nach Einarbeitung eines UV-Blockers und eines hautpflegenden Arzneistoffs

Lipidpartikel aus 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methylglucosedistearat (Tego Care 450) und 10 % 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (Eusolex 4360) (letzteres bezogen auf den Lipidgehalt) wurden nach Beispiel 9 hergestellt, wobei als weiterer Bestandteil Retinolpalmitat in einer Konzentration von 0,2 % bezogen auf den Gesamtansatz durch gemeinsames Aufschmelzen mit der Lipidphase eingearbeitet wurde. Die Lipidpartikeldispersion wurde analog Beispiel 3 als Film vermessen, wobei die nur UV-Blocker enthaltende Lipidpartikeldispersion als Referenz diente. Über den gesamten Meßbereich zeigten die Vitamin A Palmitat-enthaltenden Lipidpartikel nur geringfügige Abweichungen zur Referenz (Abb. 13).

**Beispiel 14:**UV-blockierende Wirkung von Lipidpartikeln nach Einarbeitung eines UV-Blockers und eines Antioxidans

Lipidpartikel aus 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methylglucosedistearat (Tego Care 450) und 10 % 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (Eusolex 4360) (letzteres bezogen auf den Lipidgehalt) wurden nach Beispiel 9 hergestellt, wobei als weiterer Bestandteil Tocopherol in einer Konzentration von 2 % bezogen auf den Gesamtansatz durch gemeinsames Aufschmelzen mit der Lipidphase eingearbeitet wurde. Die Lipidpartikeldispersion wurde analog Beispiel 3 als Film vermessen, wobei die nur UV-Blocker enthaltende Lipidpartikeldispersion als Referenz diente. Über den gesamten Meßbereich zeigten die Vitamin E-enthaltenden Lipidpartikel nur geringfügige Abweichungen zur Referenz (Abb. 14).

**Beispiel 15:**UV-blockierende Wirkung von Aerosil enthaltenden Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion mit Cetylpalmitat und dem Tensid Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) nach Beispiel 1 hergestellt, wobei hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200) in einer Konzentration von 5 % bezogen auf den Lipidgehalt gemeinsam mit der Lipidphase aufgeschmolzen wurde, 5 Minuten bei 75 °C quellen gelassen wurde und so eingearbeitet wurde. Als Vergleich diente die reine Lipidpartikeldispersion, hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm<sup>2</sup> Transpore™ Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spektrophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichteter Transpore™ Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Die Lipidpartikeldispersion, die zusätzlich Aerosil enthielt, absorbierte erkennbar stärker als die Vergleichsformulierung (Abb. 15).

**Beispiel 16:**UV-blockierende Wirkung von Aerosil und UV-Blocker enthaltenden Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Eine Lipidpartikel-Dispersion mit dem UV-Blocker 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) (10 % bezogen auf Lipid) wurde analog Beispiel 9 hergestellt, wobei zusätzlich 5 % Aerosil 200 bezogen auf das Lipid wie in Beispiel 15 eingearbeitet wurden. Als Vergleich diente die gleiche Formulierung jedoch ohne Aerosil 200. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm<sup>2</sup> Transpore™ Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spek-

trophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichteter Transpore™ Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Die Lipidpartikeldispersion, die zusätzlich Aerosil enthielt, absorbierte stärker als die Vergleichsformulierung (Abb. 16).

#### Beispiel 17:

##### Synergismus von festen Lipidnanopartikeln und UV-Blockern als Filme

Rechnerisch wurde die Eigenabsorption des UV-Blockers 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) ermittelt, indem die Absorption der Miglyol - Tego Care Emulsion (s. Beispiel 3) von der Absorption der Eusolex 4360-enthaltenden Miglyol-Tego Care Emulsion (s. Beispiel 11) über den Bereich von 450 bis 250 nm subtrahiert wurde. Diese Werte wurden zu der Absorption von reinen Lipidpartikeln (s. Beispiel 3) addiert, um die theoretische Absorption von UV-Blocker enthaltenden Lipidpartikeln zu erhalten. Vergleicht man die theoretische jedoch mit der praktisch gemessenen Absorption von Lipidpartikeln, die Eusolex 4360 enthalten, so stellt man einen Synergismus fest, da die theoretische Absorption über den gesamten UV-Bereich deutlich niedriger ist (Abb. 17).

#### Beispiel 18:

Eine Lipidpartikeldispersion bestehend aus 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Tego Care 450 und Wasser, hergestellt analog Beispiel 1 wurde auf beidseitig klebenden Tesa Film aufgetragen, über Nacht eintrocknen gelassen und rasterelektronenmikroskopisch mit einem S 360, Cambridge Instruments Mikroskop untersucht. Hierbei wurde ein geschlossener Lipidfilm detektiert (Abb. 18).

### Patentansprüche

1. Zusammensetzung, die feste, polymorphe kristalline oder teilkristalline Lipid- und/oder Polymerpartikel mit einer Größe unterhalb von 100  $\mu\text{m}$  (Mittelwert der Hauptpopulation) umfaßt, gegebenenfalls als feste innere Phase (Lipid- und/oder Polymerphase) dispergiert in einer äußeren flüssigen Phase, dadurch gekennzeichnet, daß sie außerdem einen oder mehrere molekulare und/oder partikuläre UV-Blocker enthält, die in dem Lipid- und/oder Polymermatrixmaterial gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel adsorbiert sind, wobei die festen polymorphen Partikel während der Aufheizphase in der Wärmekalorimetrie (DSC - Differential Scanning Calorimetry) einen endothermen Peak oberhalb 20 °C zeigen.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipid- und/oder Polymerpartikel eine Größe (Mittelwert der Hauptpopulation) kleiner 40  $\mu\text{m}$ , speziell kleiner 5  $\mu\text{m}$  und insbesondere im Bereich von 10 nm bis 1000 nm aufweisen.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als molekularen UV-Blocker eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Benzophenon und seinen Derivaten, insbesondere 4-Phenylbenzophenon, 2-Hydroxy-4-n-octyloxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon, Sulisobenzonum, Benzimidazolderivaten, insbesondere Phenylbenzimidazolsulfonsäure, Campherderivaten, insbesondere 3-Benzyliden-campher, 3-(4-Methylbenzyliden)campher, Terephthalylidenedicamphersulfonsäure, Dibenzoylmethane, insbesondere 4-Isopropylidibenzoylmethan, 4-tert.-Butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan, Zimtsäureester, insbesondere p-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexyl-ester, p-Methoxyzimtsäureisoamylester, p-Methoxyzimtsäure-octylester, p-Methoxyzimtsäurepropyl-

ester, p-Aminobenzoessäure (PABA) und seinen Derivaten, insbesondere p-Amino-benzoessäureglycerolester, Butyl-PABA, Octyl-dimethyl-PABA, 2-Ethylhexylsalicylat, Homosalat, Mexoryl® SX, Mexoryl® XL, Octylsalicylat, Octyltriazon, Oxybenzon enthält.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als partikulären UV-Blocker ein oder mehrere anorganische Pigmente oder organische Pigmente enthält, das/die in der Lipid- und/oder Polymermatrix dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel angelagert ist/sind.
5. Zusammensetzung nach dem Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Pigment Bariumsulfat, Bentonite, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Eisen-(III)-oxide, Eisenoxidhydrat, Kaolin, Kohlenschwarz, Kupferoxid, Magnesiumoxid, Silber, Siliziumdioxid, insbesondere Aerosil, Syloid, hydrophobes alkyliertes Siliziumdioxid, insbesondere Aerosil R972, Talcum, Titandioxid, Bismutoxychlorid, Zinkoxid, Zinkstearat oder Melanin einzeln oder in Mischung umfaßt.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine oder mehrere antioxidativ wirkende Substanzen einzeln oder in Mischung enthält, die in der Lipid- und/oder Polymermatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder absorbiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel adsorbiert sind.
7. Zusammensetzung nach dem Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als antioxidativ wirkende Substanz Retinol, Retinolderivate, insbesondere Retinolpalmitat, Retinolacetat, Vitamin E, Vitamin E-Derivate, insbesondere Vitamin E-Acetat, Vitamin E-Linoleat, Vitamin E-Nicotinat, Vitamin E-Palmitat, Vitamin E-POE(22)succinat, Vitamin C,

Vitamin C-Derivate, insbesondere Vitamin C-Palmitat, Magnesiumascorbat, Magnesiumphosphat, Aescin, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT), Cystein, Dilaurylthiodipropionat, Dodecylgallat, Kaffeesäure, Liponsäure und Derivate, Propylgallat, Flavonoide, insbesondere Rutin oder ein Derivat desselben, Quercetin oder ein Derivat desselben, oder Gerbstoffe einzeln oder in Mischung enthält.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich hautpflegende Substanzen und/oder feuchtigkeitserhöhende Substanzen enthält, die in der Lipid- und/oder Polymermatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel adsorbiert sind.
9. Zusammensetzung nach dem Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als hautpflegende Substanz und/oder feuchtigkeitserhöhend Substanz Aminosäurederivate, insbesondere Arginin-Pyroglutaminat, Glutaminsäure, Lysin-Pyroglutaminat, Glucose, Glycerol, Harnstoff, Mucopolysaccharide, insbesondere Hyaluronsäure, Natriumlactat, Natrium-Pyrrolidonsäure, Propylenglycol, Vitamin A, insbesondere Retinole oder ein Derivat derselben, Polysaccharide, Uronsäuren, Saccharoseglutamat, Allantoin, Biotin, Bisabolol, Cholesterol, Collagen oder ein Derivat desselben, Elastin, Glycoproteine, Hyaluronsäure oder ein Derivat derselben, Keratin oder ein Derivat desselben, Lecithin, Linolsäure, Linolensäure, Milchproteine, Niacinamid, Panthenol oder ein Derivat desselben, Riboflavin, Schwefel, Harnstoff, Sojabohnenöl, Tocopherol oder ein Derivat desselben, einzeln oder in Mischung enthält.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich natürliche, synthetische, halbsynthetische Duftstoffe einzeln oder in Mischung

enthalten, die in der Lipid- und/oder Polymermatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel adsorbiert sind.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die zusätzlichen natürlichen, synthetischen oder halbsynthetischen Duftstoffe ätherische Öle, Parfüms, Pheromone oder Repellents sind.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie als ätherische Öle Zitronenöl, Rosenöl, Lavendelöl, Bergamottöl, Melissenöl, Nelkenöl, Zimtöl, Orangenöl, Jasminöl, Rosmarinöl, Anisöl, Pfefferminzöl, Sandelholzöl Ylang-Ylang-Öl oder deren isolierte Inhaltsstoffe, insbesondere 1,8-Cineol, Menthol, Terpinhydrat, Limonen,  $\alpha$ -Pinen oder Eugenol enthalten.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Parfüms Allure, Coco, Egoïste, Chanel No. 5, 19, 22 von Chanel, Miss Dior, Dune, Diorissime oder Fahrenheit von Dior, Roma, Laura, Venezia von Laura Biagotti, L'air du temps von Nina Ricci, Chalimar von Guerlain, Tresor von Lancome, Gio von Armani, Escape, Obsession, CK One, CK be, Eternity von Calvin Klein, Berlin, Joop, Rococo, All about Eve, What about Adam, Nightflight von Joop, KL, Lagerfeld, Jako von Karl Lagerfeld oder Extreme von Bulgari enthalten.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 11, 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Repellents natürliche Repellents, insbesondere Citrusöle, Eukalyptusöl und Campher, oder synthetische Repellents, insbesondere N,N-Diethyltoluamid (DEET), Dibutylphthalat, Dimethylphthalat oder 2-Ethyl-1,3-hexandiol enthalten.



15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie  
als Lipid bei Raumtemperatur (20°C) feste Lipide/Lipoide wie natürliche und synthetische Mono-, Di- und Triglyceride, deren Mischungen, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole, Ester und Ether derselben, einzeln oder in Mischung enthalten, insbesondere Carnaubawachs, Cetylpalmitat, Glycerolmonostearat, Glycerolpalmitostearat, Glycerolricinoleat, Glyceroltribehenat (Compritol), Glyceroltrilaurat, Hartfett (Witepsol), Hydrophiles Bienenwachs, mikrokristalline Triglyceride (Dynasane), Stearylalkohol oder weißes Wachs (DAB), und/oder  
als Polymer bei Raumtemperatur (20°C) feste Polymere wie Polystyrole, Polyacrylate, Polymethacrylate, Polycarbonate, Polyamide, Polyurethane, Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxyvaleriansäure (PHV), Cellulosen und Cellulosederivate, insbesondere Cellulosehydrate, Polylactide (PLA), Polyglycolide (PPGA) und deren Copolymere (PLA/GA) einzeln oder in Mischung enthalten.
16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein bei Raumtemperatur (20° C) festes Lipid enthalten, dem mindestens ein bei Raumtemperatur flüssiges Lipid zur Herstellung einer Lipidmischung (lipid blend) zugemischt ist, und/oder mindestens ein bei Raumtemperatur (20° C) festes Polymer enthalten, dem mindestens ein bei Raumtemperatur flüssiges Polymer zur Herstellung einer Polymermischung (polymer blend) zugemischt ist.
17. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie als zugemischtes flüssiges Lipid (gesättigte, partialgesättigte und ungesättigte) mittelkettige Triglyceride (MCT), insbesondere Miglyol, speziell Miglyol 812, Miglyol 810, Miglyol 840, langkettige Triglyceride (LCT), insbesondere Isopropylmyristat, pflanzliche Öle, insbeson-

dere Avocadoöl, Baumwollsaamenöl, Distelöl, Erdnußöl, Jojobaöl, Kokosnußöl, Leinöl, Nußöl, Olivenöl, Palmkernöl, Sesamöl, Weizenkeimöl, tierische Öle, insbesondere wie Lebertran, Heilbuttleberöl, Rinderklauenöl, einzeln oder in Mischung enthält.

18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipid- und/oder Polymerpartikel durch Mahlen hergestellt wurden, insbesondere in einer Kugelmühle oder einer Mörsermühle oder durch Luftstrahlmahlung.
19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipid- und/oder Polymerpartikel durch Dispergieren des Lipids und/oder Polymers in einer äußeren flüssigen Phase hergestellt wurden, wobei das Lipid und/oder Polymer dabei im festen und/oder flüssigen Zustand vorliegt.
20. Zusammensetzung nach Anspruch 19 dadurch gekennzeichnet, daß das Lipid und/oder Polymer unterhalb seines Schmelzpunktes in einer äußeren Phase dispergiert worden ist, insbesondere durch eine Rotor-Stator-Kolloidmühle, einen hochtourigen Rührer, insbesondere eine Zahnscheibe, einen Hochdruckhomogenisator, insbesondere einen Kolben-Spalt Homogenisator oder mit einem Microfluidizer.
21. Zusammensetzung nach Anspruch 19 dadurch gekennzeichnet, daß das Lipid und/oder Polymer in der Nähe oder oberhalb seines Schmelzpunktes in einer äußeren Phase dispergiert worden ist, insbesondere durch eine Rotor-Stator-Kolloidmühle, einen hochtourigen Rührer, insbesondere einen Ultra-Turrax, Silverson Rührer, eine Zahnscheibe, einen statischen Mischer im Mikromaßstab oder im Makromaßstab, einen Hochdruckhomogenisator, insbesondere einen Kolben-Spalt Homogenisator oder mit einem Microfluidizer.

22. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die in der äußeren flüssigen Phase dispergierten Lipid- und/oder Polymerpartikel durch Tenside, zusätzliche Polymere (die im Fall von Polymerteilchen von dem die Teilchen bildenden Polymer verschieden sind) oder Peptisatoren (Anti-Flokkulantien) stabilisiert sind und/oder durch Erhöhung der Viskosität der flüssigen Phase durch Zusatz von viskositätserhöhenden Stoffen (die im Fall von Polymerteilchen von dem die Teilchen bildenden Polymer verschieden sind) eine Stabilisierung gegen Partikelaggregation bewirkt worden ist.
23. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß als Tenside Sorbitanfettsäureester wie Tween, insbesondere Tween 80, Span, insbesondere Span 85, Zuckerester, insbesondere Saccharosestearat, Saccharosedistearat, Saccharoselaurat, Saccharoseoctanoat, Saccharosepalmitat, Saccharosemyristat, Fettalkohole, insbesondere Cetylstearylalkohol, Natriumcetylstearylsulfat, Cocoamidopropylbetain (Tego Betain L7FG), Natrium-Cocoamphoacetat (Miranol Ultra 32), Polyglycerolmethylglucosedistearat (Tego Care 450), Lecithine, insbesondere Sojalecithin oder Eilecithin, Alkaliseifen, Metallseifen, insbesondere Calciumdilaurat, natürliche Tenside, insbesondere Saponine, einzeln oder in Mischung enthalten sind.
24. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als zusätzliche Polymere Blockpolymere, insbesondere Poloxamer, speziell Poloxamer 188 oder 407, Polyvinylderivate, insbesondere Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polystyrole, einzeln oder in Mischung enthält.
25. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Peptisatoren (Anti-Flokkulantien), insbesondere

Natriumcitrat, Natriumpyrophosphat oder Natriumsorbat, einzeln oder in Mischung enthält.

26. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als viskositätserhöhende Substanzen Cellulosederivate, insbesondere Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Polyacrylate, Polyacrylsäuren, Polyvinylderivate, Alginate, Bentonit, hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil), Pektine, Tragant oder Xanthane einzeln oder in Mischung enthält.
27. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Phase der Dispersion noch zusätzliche UV-blockierende Substanzen und/oder UV-blockierende Partikel, insbesondere Titandioxid, Zinkoxid, Melanin oder Silikate, insbesondere Aerosile, enthält.
28. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 27 dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Formulierung zur Anwendung auf Haut und Schleimhaut vorliegt, insbesondere als Lotion, Creme, Salbe, Paste, Stift, insbesondere Lippenstift, oder Hautspray.
29. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 27 dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Formulierung zur Anwendung auf Haaren oder Kopfhaut vorliegt, insbesondere als Shampoo, Pflegekur oder wäßrige oder ölige Lotion.
30. Verwendung von festen, polymorphen, kristallin oder teilkristallin Lipid- und/oder Polymerpartikeln oder einer Zusammensetzung gemäß einem der vorherigen Ansprüche als Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Haaren und Kopfhaut zum Schutz vor gesundheits-

schädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Hautbarriere.

31. Verwendung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die in einer äußeren Phase, insbesondere Wasser, dispergierten Partikel direkt als Dispersion auf die Haut oder Schleimhaut aufgetragen werden.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

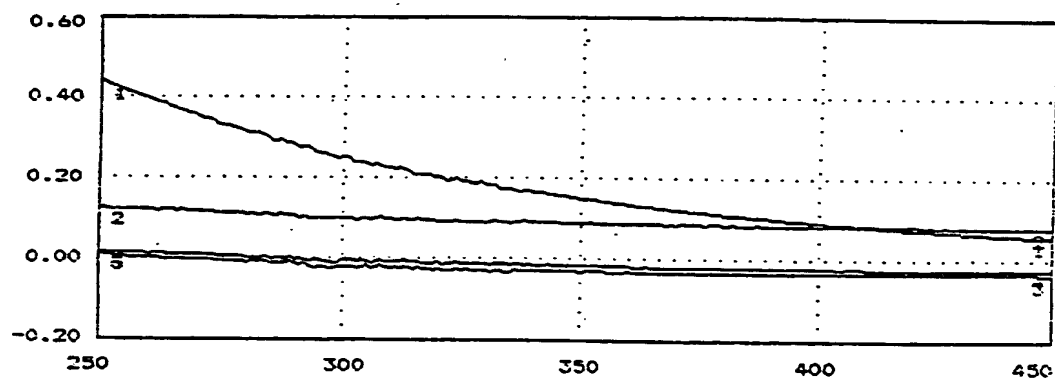


Abbildung 1

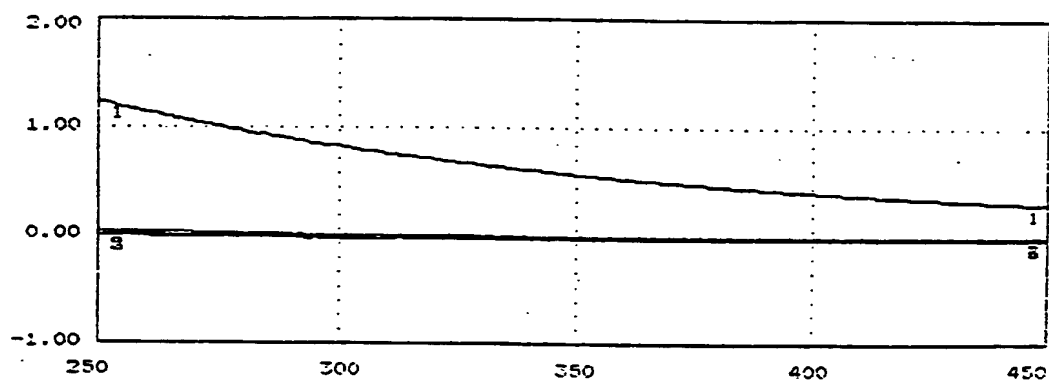


Abbildung 2

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



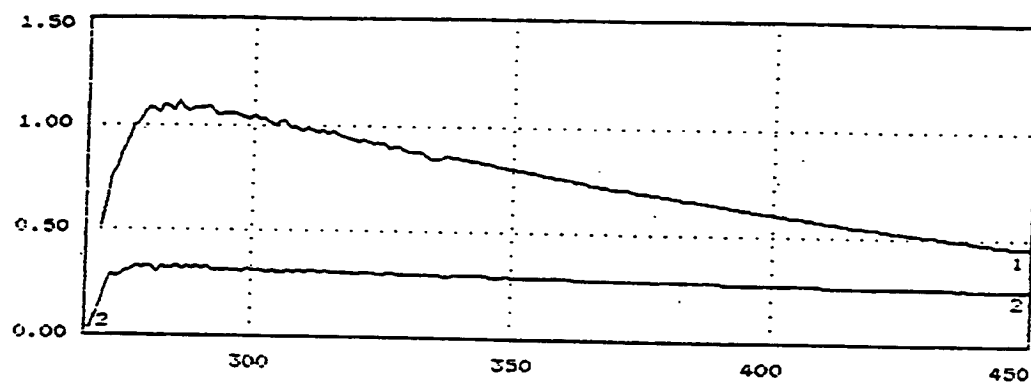


Abbildung 3

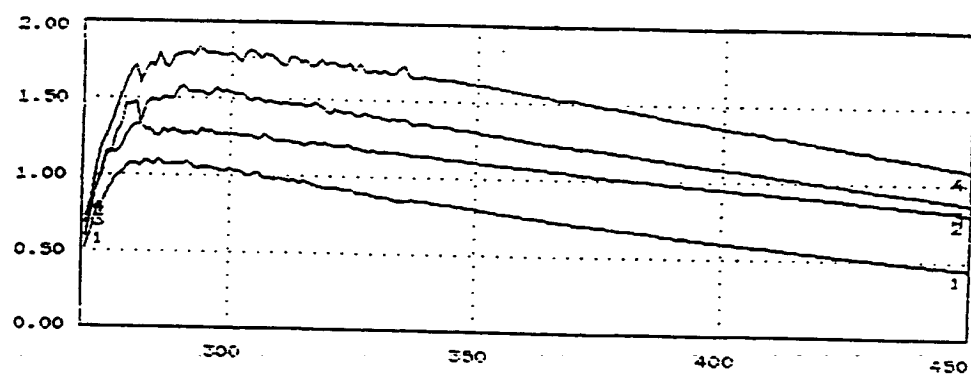


Abbildung 4

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

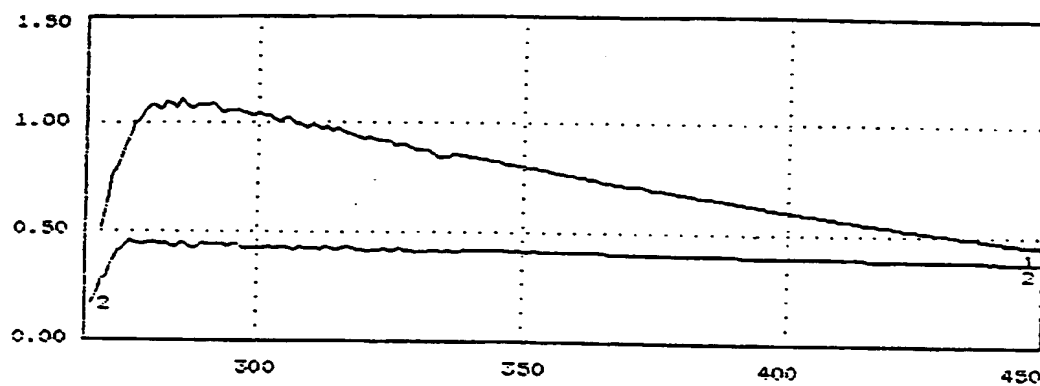


Abbildung 5

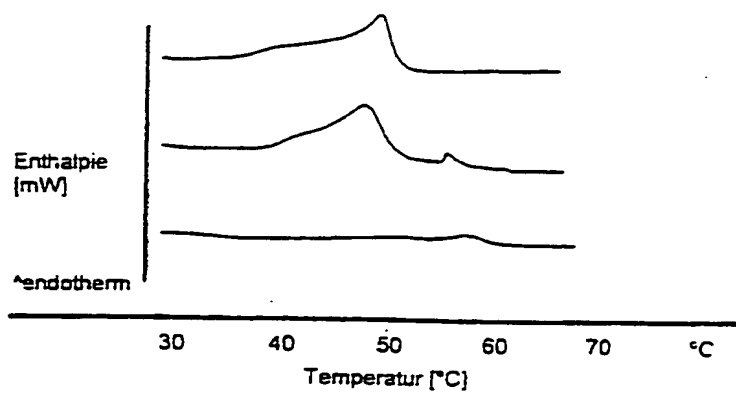


Abbildung 6

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

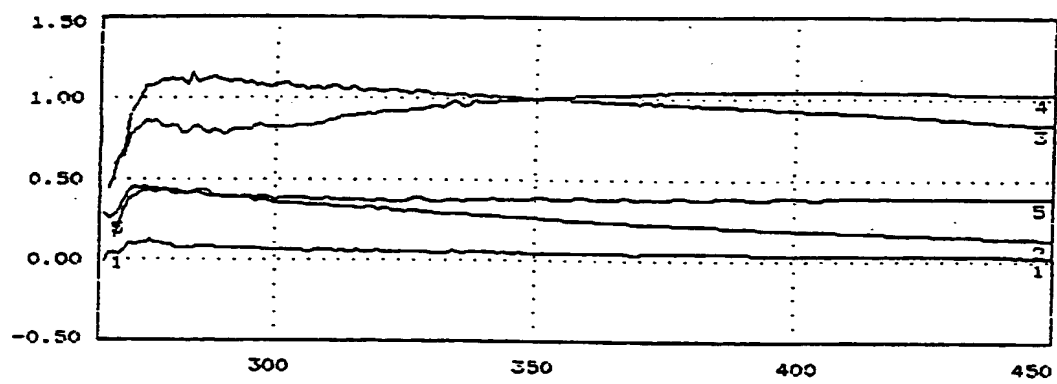


Abbildung 7

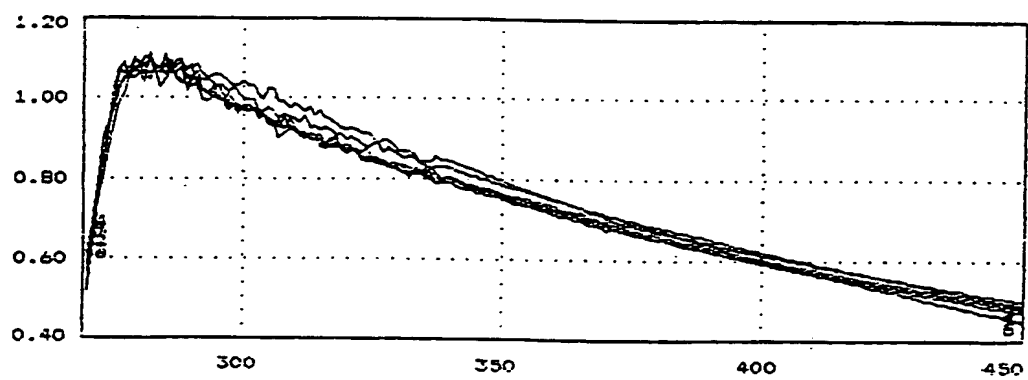


Abbildung 8

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

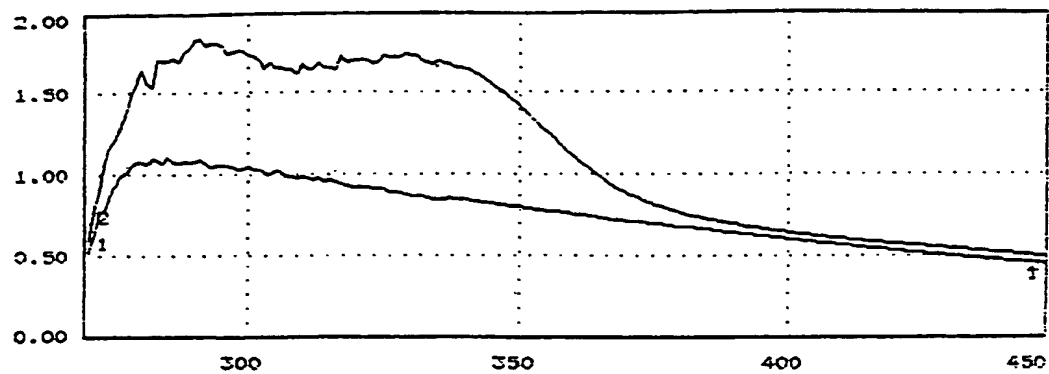


Abbildung 9

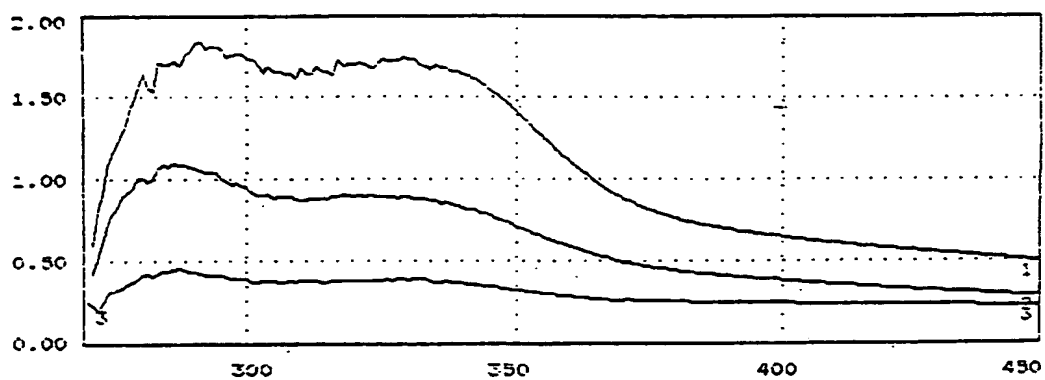


Abbildung 10

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



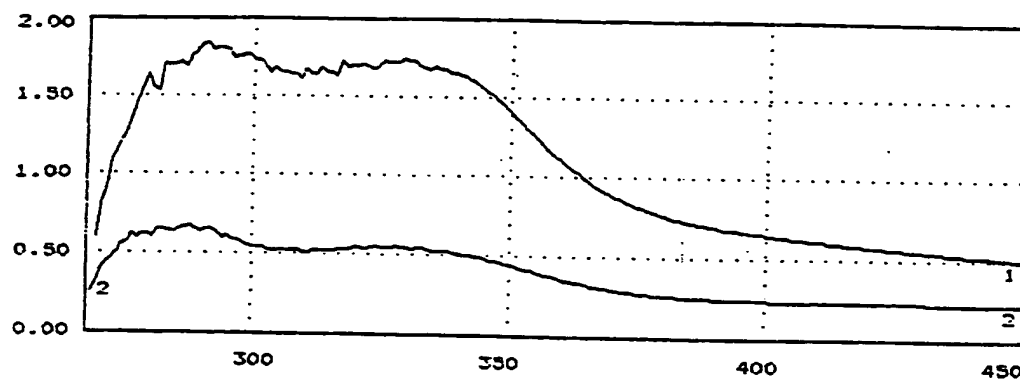


Abbildung 11

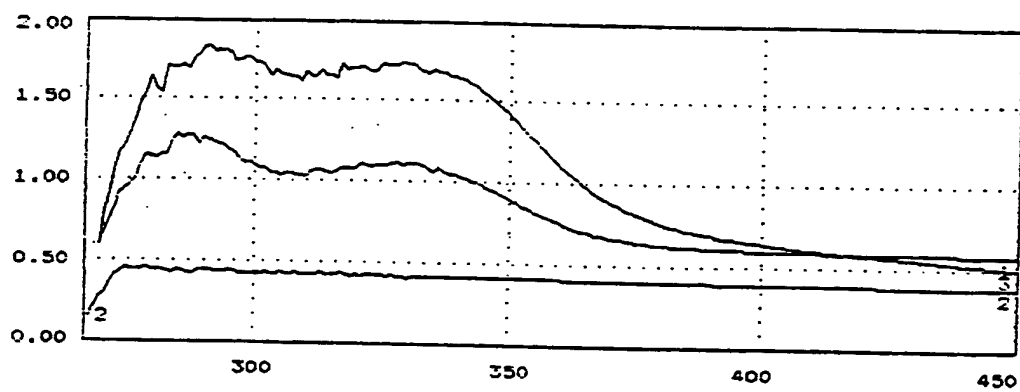


Abbildung 12

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

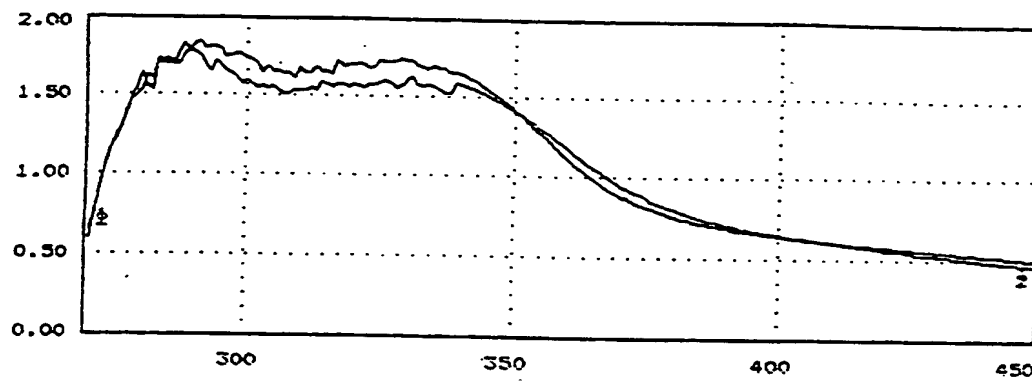


Abbildung 13

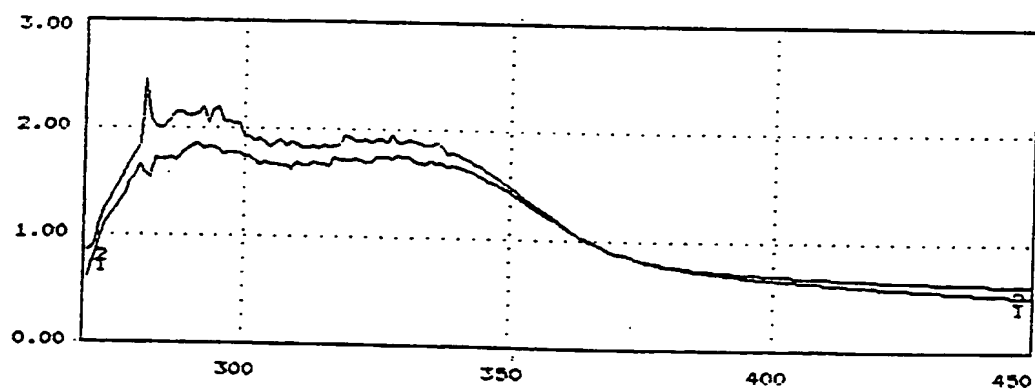


Abbildung 14

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

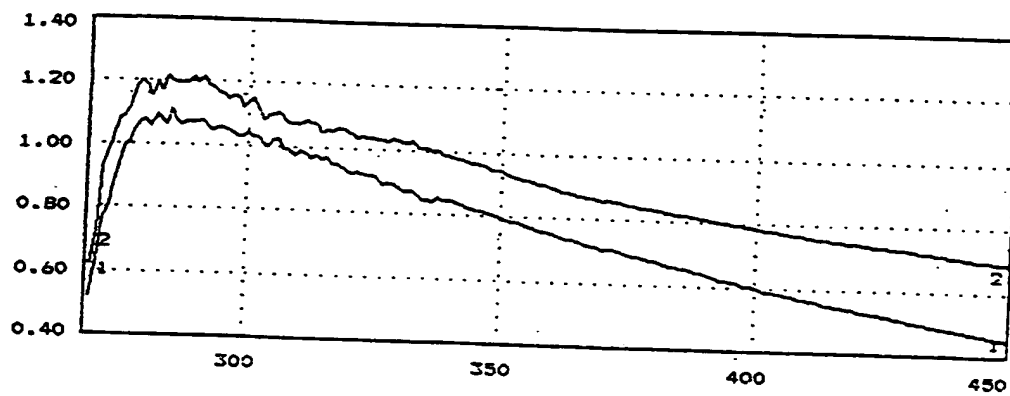


Abbildung 15

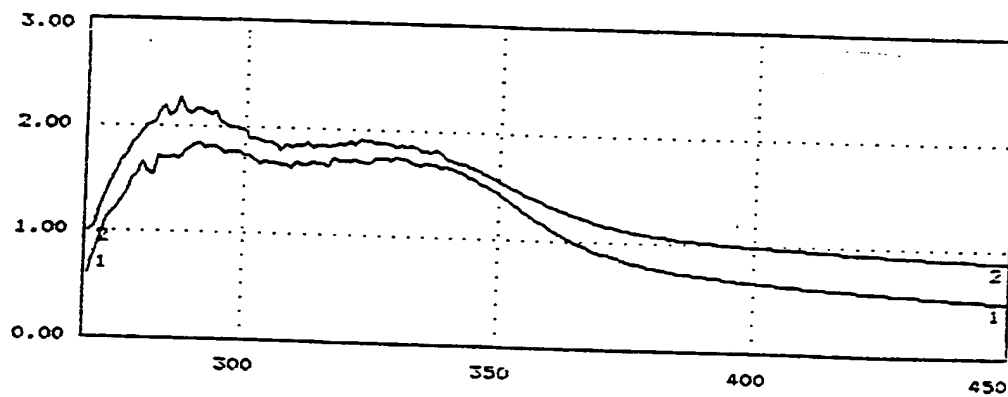


Abbildung 16

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

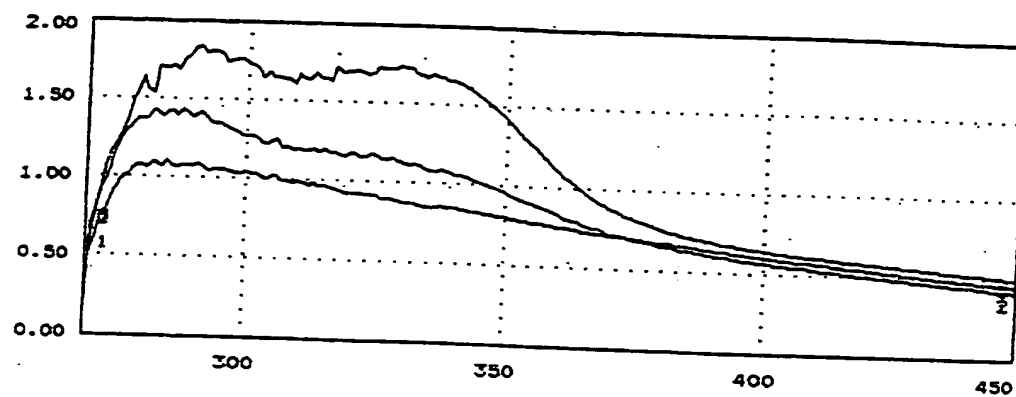


Abbildung 17

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**





Abbildung 18

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

RECEIVED

OCT 07 2002

TECH CENTER 1600/2900

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

## BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Januar 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/003652 A3

10/030425



(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 7/00, 7/42

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06534

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. Juli 2000 (10.07.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 32 156.6 13. Juli 1999 (13.07.1999) DE  
100 16 155.3 31. März 2000 (31.03.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): PHARMASOL GMBH [DE/DE]; Blohmstrasse 66a,  
D-12307 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Rainer,  
Helmut [DE/DE]; Stubenrauchstrasse 66, D-12161 Berlin  
(DE). WISSING, Sylvia [DE/DE]; Sächsische Strasse  
23, D-10707 Berlin (DE). MÄDER, Karsten [DE/DE];  
Florapromenade 27, D-13187 Berlin (DE).

(74) Anwälte: UEXKÜLL & STOLBERG usw.; Zusammen-  
schluss Nr. 1, Beselerstrasse 4, 22607 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

## Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 12. Juli 2001

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten  
Fassung: 12. September 2002

(15) Informationen zur Berichtigung:  
siehe PCT Gazette Nr. 37/2002 vom 12. September 2002,  
Section II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: UV RADIATION REFLECTING OR ABSORBING AGENTS, PROTECTING AGAINST HARMFUL UV RADIATION AND REINFORCING THE NATURAL SKIN BARRIER

(54) Bezeichnung: MITTEL MIT UV-STRAHLUNG ABSORBIERENDER UND/ODER REFLEKTIERENDER WIRKUNG ZUM SCHUTZ VOR GESUNDHEITSSCHÄDLICHER UV-STRAHLUNG UND STÄRKUNG DER NATÜRLICHEN HAUTBARRIERE

(57) Abstract: The invention concerns UV radiation reflecting or absorbing agents, designed to be applied on the skin, the mucous membranes, the scalp and the hair for protection against harmful UV radiation and to reinforce the natural skin barrier. The inventive agents comprise polymorphous, crystalline or semicrystalline solid polymeric or lipidic particles.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Kopfhaut und Haaren zum Schutz vor gesundheitsschädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Hautbarriere, die feste, polymorphe, kristalline oder teilkristalline Lipid- und/oder Polymerpartikel umfassen.

WO 01/003652 A3

100

100-100000-100000

Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender  
Wirkung zum Schutz vor gesundheitsschädlicher UV-Strahlung und  
Stärkung der natürlichen Hautbarriere

Die Erfindung betrifft aus feste, polymorphe Lipidpartikel umfassende Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Kopfhaut und Haaren zum Schutz vor gesundheitsschädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Hautbarriere.

Mit Zunahme des Ozon-Loches sowie weltweiter Abnahme der Dicke der Ozonschicht und daraus resultierender zunehmender Exposition der menschlichen Haut mit gesundheitsschädlicher UV-Strahlung steigt der Bedarf und die Notwendigkeit an Mitteln, die die Haut vor UV-Strahlung schützen, das heißt die UV-Strahlung abschwächen oder im Idealfall vollständig blockieren. Die gesundheitsschädliche Wirkung von UV-Strahlen macht sich unter anderem in Form von Hautkrebs (z.B. Melanom) bemerkbar. Die Zunahme der UV-Strahlenbelastung der Haut in den letzten Jahren hat zu einer starken Zunahme an Hautkrebserkrankungen geführt. Während die

- 2 -

Inzidenz einiger Krebsarten rückläufig ist, ist infolge der zunehmenden UV-Belastung das Melanom der Haut eine der Krebsarten mit der höchsten Steigerungsraten. Alle 5 Jahre verdoppelt sich die Neuerkrankungsrate des malignen Melanoms (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843). Insbesondere ist die Bevölkerung von Ländern mit hoher und intensiver Sonnenbelastung betroffen, z.B. Ozonloch über Südchile, Neuseeland und Australien. So liegt die Inzidenz des malignen Melanoms in Australien fünfmal höher als in Mitteleuropa (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843).

Der traditionelle Lösungsansatz zum Schutz vor UV-Strahlung ist die Einarbeitung von UV-Strahlung absorbierenden Molekülen (sog. UV-Blocker) in Cremes oder Lotionen, die zum Sonnenschutz auf die Haut aufgetragen werden und dort über Stunden verbleiben (N.J. Lowe, Photoprotection, Seminars in Dermatology, Vol. 9, No. 1, 1990, 78-83). Genaugenommen ist die Bezeichnung UV-Blocker irreführend, da die UV-Strahlung nicht vollständig blockiert sondern nur, in Abhängigkeit der Konzentration und chemischen Natur der eingesetzten Substanzen, mehr oder weniger stark abgeschwächt wird.

Einer der Nachteile der molekularen UV-Blocker ist, daß sie analog zu in eine Creme eingearbeiteten Arzneistoffen in die Haut hineindiffundieren. Bei Arzneistoffen ist dies erwünscht bei UV-Blockern nicht, da sie unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen.

Nebenwirkungen von UV-Blockern sind z.B. Photosensibilisierung wie Photoallergie und Phototoxizität sowie Hautirritationen. Bei empfindlichen Personen wird dabei eine Fremdsubstanz - oft ein topischer chemischer UV-Filter - durch UV-Strahlung aktiviert, und diese aktivierte Form ruft dann diese Reaktion hervor (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843). Hautirritationen sind bei einigen Substanzklassen (Salicyliden) so stark sind, daß sie nicht auf der Haut angewandt werden können. Daraus ergibt sich die Forderung, Penetration in

- 3 -

die Haut zu minimieren (E. Mariani, C. Neuhoff, A. Bargagna, F. Bonina, M. Giacchi, G. De Guidi, A. Velardita, Synthesis, in vitro percutaneous absorption and phototoxicity of new benzyli-dene derivatives of 1,3,3-trimethyl-2-oxabicyclo(2.2.2)octan-6-one as potential UV sunscreens, Int. J. Pharm. 161, 65-73). Bei guter Löslichkeit im Vehikel (z.B. molekulare UV-Blocker in der Ölphase einer Lotion oder Creme) kommt es jedoch sehr leicht zu einer Penetration in die Haut (U. Hagedorn-Leweke, B.C. Lippold, Accumulation of sunscreens and other compounds in keratinous substrates, Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, 215-221). Die Hautpenetration molekularer UV-Blocker stellt somit ein ungelöstes Problem dar. Verstärkt kommt daher die Forderung, physikalisch wirkende Lichtschutzfilter einzusetzen, die nicht in die Haut penetrieren (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843).

Weitere Probleme sind die toxikologische Prüfung der UV-Blocker nach den Richtlinien für Kosmetika, die weniger streng sind als die Prüfung für Arzneimittel. UV-Blocker können sich unter UV-Strahlung zersetzen. So entstehen reaktive Zersetzungsprodukte, die insbesondere bei Hautpenetration toxikologisch bedenklich sein können. Für einige UV-Blocker ist bekannt, daß sie spezifisch an Keratinstrukturen der Haut binden und daher nur schwer abzuwaschen sind (U. Hagedorn-Leweke, B.C. Lippold, Accumulation of sunscreens and other compounds in keratinous substrates, Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, 215-221). Ein ideales Sonnenschutzmittel sollte zur Minimierung der Toxizität nach dem Sonnenbad abwaschbar sein.

Die Penetration - und damit die Nebenwirkungen können besonders ausgeprägt sein, wenn die UV-Blocker in der wäßrigen Phase von Öl-in-Wasser (O/W) Cremes oder Lotionen gelöst sind. Die Phase in direktem Kontakt mit der Haut (Wasserphase) hat eine hohe Konzentration an UV-Blocker, so daß der Konzentrationsgradient Wasserphase-Haut groß ist, was nach dem ersten FICK'schen Diffusionsgesetz die Penetration in die Haut fördert. Dies ist

- 4 -

ein Effekt der bei transdermalen therapeutischen Pflastern in der Pharmazie gezielt ausgenutzt wird, bei UV-Blockern jedoch unerwünscht ist und minimiert werden muß.

Ein Ansatz zur Minimierung der Hautpenetration ist die Verwendung von lipophilen UV-Blockern mit geringer Wasserlöslichkeit. Diese sind in der Ölphase der Creme oder Lotion gelöst. Die Wasserphase enthält eine deutlich geringere Konzentration an UV-Blocker. Dies kann bei günstiger chemischer Struktur des UV-Blockers die Penetration in die Haut aufgrund des nun geringeren Konzentrationsgradienten verlangsamen, vermeidet sie aber nicht. Aus der Wasserphase in die Haut diffundierter UV-Blocker wird durch Diffusion von weiterem UV-Blocker aus der Ölphase in die Wasserphase ersetzt. Die Umverteilung in die Wasserphase erfolgt nach dem NERNST'schen Verteilungskoeffizienten einer Substanz.

Um die Nebenwirkung von molekularen UV-Blockern zu umgehen verfolgte man den Ansatz partikuläre UV-Blocker einzusetzen. Ein Beispiel ist das breit eingesetzte anorganische Titandioxid (B.L. Diffey, P.M. Farr, Sunscreen protection against UVB, UVA and blue light; an in vivo and in vitro comparison, British Journal of Dermatology 124, 1991, 258-263). Die Grundidee war, daß die Partikel aufgrund ihrer Größe nicht in die Haut diffundieren und somit keine Nebenwirkungen hervorrufen sollten. Nach dem Sonnenbad sollten die Partikel mit der normalen Körperreinigung von der Haut abgewaschen werden (z.B. Dusche).

Partikuläre UV-Blocker wie Mikropigmente (z.B. Titandioxid) haben einen sofort augenfälligen kosmetischen Nachteil in Präparaten mit hohem Lichtschutzfaktor. Bei der notwendigen hohen Menge an Pigment tritt ein Weißeffekt auf (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843). Besonders effektiv erwiesen sich sehr kleine Titandioxidpartikel (B.L. Diffey, P.M. Farr, Sunscreen protection against UVB, UVA and blue light; an in vivo and in vitro comparison, British Journal of Dermatology 124, 1991, 258-263), so daß sie entsprechend Einsatz mit bis zu



- 5 -

25 % in Kosmetika fanden. Allerdings hat man auch bei Titandioxidpartikeln Wechselwirkungen und Nebenwirkungen mit der Haut gefunden (R.G. van der Molen et al, Efficacy of micronized titanium dioxide-containing compounds in protection against UVB-induced immunosuppression in humans in vivo, Journal of Photochemistry and Photobiology 44, 2, 1998, 143-150), und es kann nicht mehr ausgeschlossen werden, daß Titandioxid in die Haut eindringt (R.G. van der Molen, Tape stripping of human stratum corneum yields cell layers that originate from various depths because of furrows in the skin, Archives of dermatological research, 289, 9, 1997, 514-518). So zeigte sich beispielsweise, daß Titandioxid die Bildung freier Radikale photokatalysieren kann (W.G. Wamer, Oxidative damage to nucleic acids photosensitized by titanium dioxide, Free Radical Biology and Medicine, 23, 6, 1997, 851-858), was sowohl in der Haut als auch auf der Haut bzw. während der Lagerung kritisch zu betrachten ist.

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, daß angesichts der intensiveren Strahlenbelastung bei gleichzeitiger vermehrter Anwendung ein Bedarf sowohl an effizienteren als auch toxikologisch besser verträglichen Sonnenschutzmitteln besteht, insbesondere auch für hochempfindliche Hautareale.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein besser verträgliches Mittel zum Schutz gegen schädliche UV-Strahlung bereitzustellen, daß die oben beschriebenen Nachteile vermeidet und insbesondere die Umverteilung von molekularen UV-Blockern aus der dispergierten Phase (z.B. Öltropfen einer Lotion) in die äußere (disperse) Phase stark minimiert bzw. vermeidet.

Erfindungsgemäß wurde zur Lösung der Aufgabe die bisher üblicherweise verwendeten flüssigen Lipide, aus denen Moleküle leicht heraus diffundieren können, durch festes Lipid und/oder Polymer in Form von festen, polymorphen, kristallinen oder teilkristallinen Lipid- und/oder Polymerpartikeln mit einer Größe unterhalb von 100 µm (Mittelwert der Hauptpopulation) ersetzt, die sich

- 6 -

dadurch auszeichnen, daß während der Aufheizphase in der Wärmekalorimetrie (DSC-Differential Scanning Calorimetry) oberhalb von 20 °C ein endothermer Peak zu beobachten ist. Je nach Erfordernis werden in die festen Lipid- und/oder Polymerpartikel UV-Blocker eingearbeitet. So hergestellte Sonnenschutzmittel sind keine Emulsionen mehr, sondern stellen technologisch eine Suspension dar.

Der Ausdruck "polymorph" bezieht sich dabei auf die Eigenschaften von Molekülen in unterschiedlichen Modifikationen vorliegen zu können. Die polymorphen Formen können kristallin (vollkristallin) (z.B.  $\beta$ -,  $\beta$ i-Modifikation) oder flüssig-kristallin (z.B.  $\alpha$ -Modifikation) sein. Bei Vorliegen mehrerer verschiedener Modifikationen (kristallin und flüssig-kristallin) kann sich daher auch eine teilkristalline Form der erfindungsgemäßen Teilchen ergeben. Liegen nur Modifikationen mit kristalliner Struktur vor, sind die Teilchen ebenfalls kristallin. Liegen in den erfindungsgemäßen Teilchen sowohl Bereiche mit Modifikationen mit kristalliner Struktur als auch Bereiche mit mit flüssig-kristalliner Struktur vor, sind die Teilchen insgesamt teilkristallin.

Bei den angegebenen Partikelgrößen handelt es sich um den Mittelwert der Hauptpopulation. Bei kleinen Partikeln sind es die mittleren Durchmesser gemessen mit Photoenkorrealationsspektroskopie (PCS, Meßbereich 3 nm bis 3  $\mu$ m) oder Laserdiffraktometrie (LD). Bei Partikeln > 3  $\mu$ m handelt es sich um mittlere Durchmesser gemessen mit Laserdiffraktometrie. fall nicht anders spezifiziert, ist es der LD-Durchmesser 50%.

Im folgenden wird die Erfindung der Einfachheit halber anhand von Ausführungsformen (a) beschrieben, die Lipide enthalten. Erfindungsgemäß sind jedoch auch Ausführungsformen (b), die Polymer enthalten, oder Ausführungsformen (c) umfaßt, die Lipide und Polymer enthalten. Die Ausführungen gelten daher auch für diese alternativen Ausführungsformen.

- 7 -

Bei der Bestimmung der UV-blockierenden Wirkung wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß im Vergleich zu Emulsionen bereits die Lipidpartikel selbst ohne eingearbeiteten molekularen UV-Blocker eine UV-Strahlung blockierende Wirkung haben (Beispiele 1-3). Somit eröffnet sich sogar die Möglichkeit auf die Verwendung toxikologisch ungünstiger molekularer UV-Blocker zu verzichten.

Die UV-blockierende Wirkung der festen Lipidpartikel nimmt mit steigender Konzentration zu, so daß der gewünschte Lichtschutzfaktor über die Partikelkonzentration eingestellt werden kann (Beispiel 4).

Die UV-blockierende Wirkung ist auch eine Funktion der Partikelgröße. Lipidnanopartikel waren bei identischer Lipidkonzentration in der Suspension effektiver als 4,6 µm große Mikropartikel (Beispiel 5). Dies konnte durch Untersuchungen an Polymerpartikeln unterschiedlicher Größe bestätigt werden. Partikel im Bereich von ca. 500 nm bis 1000 nm zeigten den stärksten UV-blockierenden Effekt, sehr kleine Nanopartikel (60 nm) und größere Mikropartikel waren weniger effektiv (Beispiel 7).

Die Daten belegen, daß prinzipiell analog zu Lipidmikropartikeln auch Polymerpartikel als UV-Blocker eingesetzt werden können. Nachteilig ist hierbei jedoch, daß preiswerte Polymere wie Polystyrol Poly(meth)acrylate, Polycarbonate, Polyamide oder Polyurethane biologisch nicht oder nur langsam abbaubar sind und die Umwelt bei massivem Gebrauch in Sonnenschutzmitteln stark belasten würden. Biologisch abbaubare Polymere wie Polyhydroxybuttersäure oder Polyhydroxyvaleriansäure oder Polylactide sind jedoch vergleichsweise teurer, was gegebenenfalls ihren Einsatz in relativ niedrig preisigen Sonnenschutzmitteln behindert.

Polymerpartikel mit UV-blockierender Wirkung können aus verschiedenen, chemisch sehr unterschiedlichen Polymeren hergestellt werden. Geeignet als Polymer sind jedoch im allgemeinen

- 8 -

bei Raumtemperatur (20°C) feste Polymere wie Polystyrole, Polyacrylate, Polymethacrylate, Polycarbonate, Polyamide, Polyurethane, Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxyvaleriansäure (PHV), Cellulosen und Cellulosederivate, insbesondere Cellulosehydrate, Polylactide (PLA), Polyglycolide (PPGA) und deren Copolymere (PLA/GA) einzeln oder in Mischung. Es können auch Mischungen von Lipiden und Polymeren verwendet werden.

Lipidmikropartikel sind jedoch ökologisch am vorteilhaftesten, speziell wenn sie aus nachwachsenden Rohstoffen (z.B. pflanzlichen Lipiden) hergestellt werden, gleichzeitig sind sie wirtschaftlich am kostengünstigsten.

Die Lipidpartikel-Suspension kann direkt auf die Haut aufgetragen werden, falls gewünscht kann zur Viskositätserhöhung ein Gelbildner zugesetzt werden. Alternativ können die Partikel auch in Lotionen und Cremes eingearbeitet werden. Sie sind darin physikalisch stabil und lösen sich nicht in der Ölphase auf (Beispiel 6).

Nach Austreichen auf eine Oberfläche bilden die Lipidpartikel gleichmäßige Filme, eine Voraussetzung für eine effektive UV-blockierende Wirkung (Beispiel 8). Es kam dabei nicht wie befürchtet zur Ausbildung löcheriger, poröser Filme, sondern zur Bildung eines geschlossenen Films (Beispiel 18). Dieser Lipidfilm stärkt die natürliche Hautbarriere, insbesondere wenn bereits ein geschädigter natürlicher Lipidfilm auf dem Stratum Corneum vorliegt.

In die Lipidpartikel können auch UV-Blocker eingearbeitet werden, um die UV-blockierende Wirkung zusätzlich zu verstärken (Beispiele 11 und 12). Dabei wurde überraschenderweise gefunden, daß die Wirkung von Lipidpartikeln und UV-Blocker nicht nur additiv, sondern auch synergistisch sein kann (Beispiel 17).

- 9 -

Da Sonnenexposition ein Streß für die Haut bedeutet kann es sinnvoll sein, in die Lipidpartikel hautpflegende Substanzen wie Retinolpalmitat oder Antioxidantien wie Tocopherol einzuarbeiten. Es können auch beide Wirkstoffgruppen gleichzeitig verarbeitet werden.

Die erfindungsgemäßen Lipidpartikel können auch eingesetzt werden, um die Wechselwirkung von anorganischen oder organischen Pigmenten mit der Haut zu minimieren. Analog zu den molekularen UV-Blocker werden die Pigmente (pigmentäre oder partikuläre UV-Blocker) in die feste Lipidmatrix eingeschlossen. Die Einarbeitung kann auch problemlos in Lipidpartikel im unteren Nanometerbereich erfolgen (z.B. 200 nm Partikel), da viele Pigmente sehr klein sind (ca. 10-40 nm bei Magnesiumschichtsilikaten wie Aerosil, ca. 15-20 nm bei Titandioxid) (Beispiele 15 und 16).

Möglich ist auch die Einarbeitung einer Kombination von molekularen UV-Blockern und partikulären UV-Blockern (Pigmente) sowie der gleichzeitige Zusatz von hautpflegenden Wirkstoffen sowie Antioxidantien, entweder in die feste Lipidmatrix oder zur äußeren Phase der Lipidpartikeldispersion.

Die erfindungsgemäßen Lipidpartikeldispersionen können auch Emulgator-frei hergestellt werden, was wichtig ist zur Vermeidung der Mallorca-Akne. Die Mallorca-Akne wird nicht allein durch UV-A Strahlung ausgelöst sondern durch die ihre Wechselwirkung mit Emulgatoren in Kosmetika (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843).

Es ergeben sich zusätzlich Anwendungsmöglichkeiten auf Kopfhaut und Haar (z.B. zur Vermeidung von Sonnenbrand bei lichtem Haar, Vermeidung von Ausbleicheffekten bei Haaren). Speziell zur Erhöhung der Adhäsion an die negativ geladenen Haare können die Lipidpartikel durch Verwendung entsprechender Tenside positiv geladen hergestellt werden.

- 10 -

Zur Erhöhung der Akzeptanz des Mittels zur UV-Absorption können in die Lipidpartikel natürliche, synthetische oder halbsynthetische Duftstoffe eingearbeitet werden, z.B. Parfüms, ätherische Öle oder Pheromone.

Beispiele für Parfüms sind Allure, Coco, Egoiste, Chanel No. 5, 19, 22 von Chanel, Miss Dior, Dune, Diorissime oder Fahrenheit von Dior, Roma, Laura, Venezia von Laura Biagotti, L'air du temps von Nina Ricci, Chalimar von Guerlain, Tresor von Lancome, Gio von Armani, Escape, Obsession, CK One, CK be, Eternity von Calvin Klein, Berlin, Joop, Rococo, All about Eve, What about Adam, Nightflight von Joop, KL, Lagerfeld, Jako von Karl Lagerfeld, Extreme von Bulgari.

Beispiele für ätherische Öle sind Zitronenöl, Rosenöl, Lavendelöl, Bergamottöl, Melissenöl, Nelkenöl, Zimtöl, Orangenöl, Jasminöl, Rosmarinöl, Anisöl, Pfefferminzöl, Sandelholzöl Ylang-Ylang-Öl oder deren isolierte Inhaltsstoffe wie z.B. 1,8-Cineol, Menthol, Terpinhydrat, Limonen,  $\alpha$ -Pinen, Eugenol.

Beispiele für Pheromone sind insbesondere menschliche Pheromone wie Androstenon oder Androstenol.

Die Duftstoffe können in die Lipidpartikel alleine oder in Kombination mit beispielsweise UV-Blockern wie z.B. partikulären oder molekularen UV-Blocker eingearbeitet werden.

Zur Anwendung des Mittels zur UV-Absorption in Insekten-belasteten Gebieten (z.B. Moskitos an indischen Stränden) können in die Lipidpartikel Repellents eingearbeitet werden. Beispiele für Repellents sind natürliche Repellents wie Citrusöle, Eukalyptusöl und Campher oder synthetische Repellents wie N,N-Diethyltoluamid (DEET), Dibutylphthalat, Dimethylphthalat, 2-Ethyl-1,3-hexandiol. Die Repellents können in die Lipidpartikel alleine oder in Kombination mit Duftstoffen und/oder UV-Blockern wie z.B. partikulären oder molekularen UV-Blockern eingearbeitet werden.

- 11 -

Die Erfindung wird im Folgenden ausführlicher anhand der angefügten Figuren 1 bis 18 und von Beispielen beschrieben.

Bei den Fig. 1-5 und 7-17 sind in der Abszisse jeweils die Wellenlänge [nm] und in der Ordinate jeweils die Absorptionen aufgetragen.

**Abbildung 1:** Spektrophotometrische Scans von wäßrigen Dispersionen (Beispiel 1).

Cetylpalmitat - TegoCare, (2) Miglyol - TegoCare, (3) Cetylpalmitat, (4) TegoCare

**Abbildung 2:** Spektrophotometrische Scans von wäßrigen Dispersionen (Beispiel 2).

Stearylalkohol - Tween 80, (2) Miglyol - Tween 80, (3) Stearylalkohol, (4) Tween 80

**Abbildung 3:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 3)

Cetylpalmitat - TegoCare, (2) Miglyol - Tegocare

**Abbildung 4:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 4)

10 % Cetylpalmitat, (2) 20 % Cetylpalmitat, (3) 30 % Cetylpalmitat, (4) 40 % Cetylpalmitat

**Abbildung 5:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 5)

Nanopartikel (d50 % 138 nm), (2) Mikropartikel (d50 % 4,6 µm)

- 12 -

**Abbildung 6:** Thermogramm einer Cetylpalmitat SLN-Dispersion (oben) im Vergleich mit der Dispersion eingearbeitet in eine O/W-Creme (mitte) (normiert auf den Anteil an SLN-Dispersion sowie die reine O/W-Creme ohne SLN (unten)

**Abbildung 7:** Spektrophotometrische Scans von Polystyrolpartikelfilmen (Beispiel 7)  
60 nm, (2) 100 nm, (3) 528 nm, (4) 949 nm, (5) 3000 nm

**Abbildung 8:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen zur Bestimmung der Filmgleichmäßigkeit (Beispiel 8)  
(1) - (6) : unterschiedliche Stellungen der Küvette im Halter

**Abbildung 9:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 9)  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360, (2) Cetylpalmitat - TegoCare

**Abbildung 10:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 10)  
10 % Eusolex 4360, (2) 5 % Eusolex 4360, (3) 1 % Eusolex 4360

**Abbildung 11:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 11)  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360, (2) Miglyol - TegoCare - Eusolex 4360

**Abbildung 12:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 12)  
Mikrometerpartikel mit Eusolex 4360 (d50 % 12 µm), (2) Mikrometerpartikel (d50% 4,6 µm), (3) Nanometerpartikel mit Eusolex 4360 (d50 % 138 nm)



- Abbildung 13:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen  
(Beispiel 13)  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360 - Vitamin  
A palmitat  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360
- Abbildung 14:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen  
(Beispiel 14)  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360 - Vit-  
amin E  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360
- Abbildung 15:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen  
(Beispiel 15)  
Cetylpalmitat - TegoCare, (2) Cetylpalmitat -  
TegoCare - Aerosil 200
- Abbildung 16:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen  
(Beispiel 16)  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360 - Aerosil  
200
- Abbildung 17:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen  
(Beispiel 17)  
Cetylpalmitat - TegoCare (Eigenabsorption Lipid-  
partikel)  
Errechnete Absorption von Cetylpalmitat - Tego-  
Care - Eusolex 4360 - Lipidpartikeln  
Praktisch ermittelte Absorption von Cetylpalmitat  
- TegoCare - Eusolex 4360 - Lipidpartikeln (Syn-  
ergismus)
- Abbildung 18:** Elektronenmikroskopie-Aufnahme des geschlossenen  
Lipidfilms von Beispiel 18

### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß zum Schutz vor UV-Strahlung eine Suspension fester Lipidpartikel verwendet werden kann, wobei die Suspension in einer äußeren Phase (z.B. Wasser) dispergierte Lipidpartikel umfaßt, die bis 20 °C eine feste Matrix besitzen. Die Lipidpartikel sind dadurch gekennzeichnet, daß im Gegensatz zu einer Öl-in-Wasser Emulsion beim Aufheizen in der Differential Scanning Calorimetry (DSC) oberhalb 20° C ein Schmelzpeak erhalten wird. Die Lipidpartikel können (voll)kristallin aber auch teilkristallin sein (z.B. bei Vorhandensein eines Anteils an  $\alpha$ -Modifikation im Lipid).

Die UV-blockierende Wirkung des Mittels wurde durch Messung der UV-Absorption der Lipidpartikeldispersion in einem UV-Spektrophotometer vermessen. Kriterium war die verringerte Durchlässigkeit der Lipidpartikeldispersion für UV-Strahlung im Wellenlängenbereich bis zu 280 nm (UV C), von 280 nm bis 315 nm (= UV B) und von 315 nm bis 400 nm (UV A). Als weiterer Test zur Quantifizierung der UV-blockierenden Wirkung war die Bestimmung der verringerten Durchlässigkeit von Partikelfilmen unter Benutzung des Standardtestes mit Transpore Tape (B.L. Diffey, P.M. Farr, Sunscreen protection against UVB, UVA and blue light; an in vivo and in vitro comparison, British Journal of Dermatology 124, 1991, 258-263). Die Partikelfilme wurden durch Ausstreichen der Partikeldispersion auf Transpore Tape und anschließende Lufttrocknung hergestellt. Die so hergestellten Filme wurden dann auf eine Seite einer Quarz-Küvette aufgeklebt und die UV-Durchlässigkeit im Photometer bestimmt. Die Messungen erfolgten gegen die entsprechenden Referenzen, z.B. O/W Emulsion gleichen Lipidgehaltes sowie UV-Blocker eingearbeitet in die Ölphase einer Emulsion.

Die Herstellung der Lipidpartikel erfolgt durch Dispergierung oder Präzipitation des Lipids, wobei in Lehrbüchern der Pharmazie und Verfahrenstechnik beschriebene allgemein bekannte Methoden

eingesetzt werden. Bei der Dispergierung zerteilt man grob-disperse Lipide durch mechanische Verfahren. Die Lipide können sich hierbei im festen Aggregatzustand (z. B. Mörsermühle) oder im flüssigen Aggregatzustand befinden (z.B. Emulgierung geschmolzener Lipide durch Rührer). Zur Herstellung der Lipidpartikeldispersion können die Lipide zuerst zerkleinert und anschließend in der äußeren (z.B. wäßrigen) Phase dispergiert werden oder alternativ direkt in der äußeren Phase zerkleinert werden. Bei Zerkleinerung des Lipides vor Dispergierung in der äußeren Phase können z.B. eingesetzt werden: Gasstrahlmühle, Rotor-Stator-Kolloidmühle und Mörsermühle.

Die Dispergierung des Lipids in der äußeren Phase kann entweder im festen Zustand (Kaltdispergierung) oder im flüssigen Zustand (Heißdispergierung) erfolgen. Bei der Kaltdispergierung wird das gepulverte Lipid in einer wäßrigen Tensidlösung dispergiert (Rohdispersion) und dann mit einem entsprechenden Gerät weiterverarbeitet. Bei der Heißdispergierung wird das Lipid geschmolzen und in die auf gleicher Temperatur erhitzte äußere Phase gegossen und darin dispergiert (Rohemulsion). Die erhaltene Rohemulsion wird dann mit einem weiteren Dispergiergerät bearbeitet. In Abhängigkeit vom gewünschten Dispersionsgrad, der Konzentration der Lipidphase und dem Aggregatzustand des Lipids werden als Dispergiersysteme z.B. eingesetzt: Hochdruckhomogenisatoren vom Typ des Kolben-Spalt-Homogenisators (APV Gaulin Systeme, French Press, Avestin), Jet-Stream-Homogenisatoren (z.B. Microfluidizer), Rotor-Stator-Systeme (Ultra-Turrax, Silverson-Homogenisatoren), Ultraschallbad, Ultraschallstab, Ultraschallhomogenisatoren, statische Mischer im Mikro- und Makromaßstab (z. B. Firma Sulzer, Schweiz) sowie Mikromischer (= statische Mikromischer der IMM GmbH, Mainz).

Zur Herstellung der Lipidpartikel durch Präzipitation wird das Lipid in einem Lösungsmittel gelöst und dann mit einem Nicht-Lösungsmittel gemischt. Aufgrund der Löslichkeitsverschlechterung präzipitieren Lipidpartikel. Alternativ kann auch eine Mikroemul-

- 16 -

sion mit dem geschmolzenen Lipid hergestellt werden. Die bei erhöhter Temperatur erhaltene Mikroemulsion wird dann durch Brechen in eine Makroemulsion überführt, die bei Abkühlen feste Lipidpartikel ausbildet. Brechen der Mikroemulsion kann durch einfaches Abkühlen oder Zugabe von Wasser in die Mikroemulsion erfolgen. Alternativ kann die Mikroemulsion auch in Wasser, bevorzugt kaltes Wasser, gegossen werden.

Die bei der Herstellung der Lipidpartikeldispersion erhaltene Partikelgröße ist eine Funktion von vielen Parametern, z.B.:

- Art des Zerkleinerungsverfahrens
- Tensidkonzentration
- Lipidkonzentration
- Temperatur.

Generell erhält man bei Verfahren mit geringer Leistungsdichte wie einer Mörsermühle Partikel im Größenbereich ca. 50-100 µm. Bei niedriger Tensidkonzentration und hoher Lipidkonzentration können hochtourige Rührer Partikel mit mittlerem Durchmesser im Bereich von wenigen µm bis ca 10-20 µm erzeugen. Bei hoher Tensidkonzentration und gleichzeitig niedriger Lipidkonzentration werden auch Partikel im Nanometerbereich erhalten. Hochfeine Dispersionen mit Teilchengrößen von bis zu ca. 50 nm erzeugt man in der Regel mit Hochdruckhomogenisationsverfahren.

Eine Vielzahl unterschiedlicher Lipide kann zur Herstellung von Lipidpartikeldispersionen eingesetzt werden. Dies sind sowohl chemisch einheitliche Lipide als auch Mischungen derselben. Charakterisiert sind die erfindungsgemäß geeigneten Lipide dadurch, daß sie in der Dispersion im kristallinen Zustand (z.B.  $\beta$ -,  $\beta$ i-Modifikation) oder im flüssig-kristallinen Zustand ( $\alpha$ -Modifikation) vorliegen. Es kann auch eine Mischung mehrerer solcher kristallinen oder flüssig-kristallinen Lipide vorliegen. Bei eingesetzten Lipidmischungen können auch flüssige Lipide (z.B. Öle, lipophile Kohlenwasserstoffe, lipophile organische

- 17 -

Flüssigkeiten wie Oleylalkohol) den festen Lipiden (z. B. Glyceride, lipophile Kohlenwasserstoffe wie Hartparaffin) zugemischt werden (sog. "lipid blends").

Einsatz finden z. B. folgende Lipide als dispergierte Phase und sie können als individuelle Komponente oder als Mischung angewendet werden: Natürliche oder synthetische Triglyceride bzw. Mischungen derselben, Monoglyceride und Diglyceride, alleine oder Mischungen derselben oder mit z.B. Triglyceriden, selbst-emulgierende modifizierte Lipide, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole, einschließlich ihrer Ester und Ether sowie in Form von Lipidpeptiden, oder beliebige Mischungen derselben. Besonders geeignet sind synthetische Monoglyceride, Diglyceride und Triglyceride als individuelle Substanzen oder als Mischung (z.B. Hartfett, Imwitor 900), Triglyceride (z.B. Glyceroltrilaurat, Glycerolmyristat, Glycerolpalmitat, Glycerolstearat und Glycerolbehenat) und Wachse wie z.B. Cetylpalmitat und weisses Wachs (DAB), außerdem Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Hartparaffin.

Als bei Raumtemperatur (20°C) flüssige Lipide können zur Herstellung einer Lipidmischung (lipid blend) z.B. zugemischt werden: mittelkettige Triglyceride (MCT) wie Miglyol (z.B. Miglyol 812, Miglyol 810, Miglyol 840), langkettige Triglyceride (LCT) wie Isopropylmyristat, pflanzliche Öle wie Avocadoöl, Baumwollsamensöl, Distelöl, Erdnußöl, Jojobaöl, Kokosnußöl, Leinöl, Nußöl, Olivenöl, Palmkernöl, Sesamöl, Weizenkeimöl, tierische Öle wie Lebertran, Heilbuttleberöl, Rinderklauenöl einzeln oder in Mischung.

Der Anteil der inneren oder Lipidphase an der Dispersion ist 0,1 % bis 80 % (Gew./Gew. bzw. m/m) und liegt vorzugsweise im Bereich von 1 % bis 40 % (m/m), bezogen auf das Gewicht der Gesamtdispersion) Sollte der Zusatz von dispersionsstabilisierenden Additiven notwendig oder gewünscht sein, z.B. Emulgatoren, um stabile Dispersion zu produzieren zu können, so können diese in Form von reinen Substanzen (z.B. Einzeltensid) oder in

Form von Mischungen (Mischemulgatoren, Komplexemulgatoren wie z.B. Lanette N) eingearbeitet sein, um die Partikel zu stabilisieren. Die Menge an solchen Additiven in der Dispersion liegt im Bereich von 0,01 % bis 30 % und vorzugsweise im Bereich von 0,5 % bis 20 %, bezogen auf das Gesamtgewicht der Dispersion.

Zur physikalischen Stabilisierung der Lipidpartikeldispersionen oder zur gezielten Oberflächenmodifikation der Lipidpartikel können die Tenside, Stabilisatoren und Polymere eingesetzt werden, die allgemein aus der Herstellung von Dispersionen bekannt sind. Beispiele dafür sind:

1. sterisch stabilisierende Substanzen wie Poloxamere und Poloxamine (Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Block-Copolymere), ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, besonders Polysorbate (z.B. Polysorbat 80 bzw. Tween 80®), ethoxylierte Mono- und Diglyceride, ethoxylierte Lipide, ethoxylierte Fettalkohole oder Fettsäuren, und Ester und Ether von Zuckern oder von Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (z.B. Saccharosestearat, Saccharosedistearat, Saccharoselaurat, Saccharoseoctanoat, Saccharosepalmitat, Saccharosemyristat).
2. geladene ionische Stabilisatoren wie Diacetylphosphate, Phosphatidylglycerin, Lecithine unterschiedlicher Herkunft (z.B. Eilecithin oder Sojalecithin), chemisch modifizierte Lecithine (z.B. hydrierte Lecithine), Phospholipide und Sphingolipide, Mischung von Lecithinen mit Phospholipiden, Sterolen (z.B. Cholesterol und Cholesterol-Derivate wie Stigmasterin) und gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Natriumglycocholat, Natriumtaurocholat, Natriumdeoxycholat oder ihre Mischungen, Aminosäuren oder Anti-Flokkulantien, wie z.B. Natriumcitrat, Natriumpyrophosphat, Natriumsorbat, zwitterionische Tenside wie z.B. (3-[(3-Cholamidopropyl)-dimethylammonio]-2-hydroxy-1-propansulfonat) [CHAPSO], (3-[(3-Cholamidopropyl)-dimethyl-

- 19 -

ammonio]-1-propansulfonat) [CHAPS] und N-Dodecyl-N,N-dimethyl-3-ammonio-1-propansulfonat, kationische Tenside, insbesondere als Konservierungsmittel eingesetzte Verbindungen, wie z.B. Benzyldimethylhexadecylammoniumchlorid, Methylbenzethoniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid.

3. viskositätserhöhende Substanzen wie z.B. Cellulose-Ether und Cellulose-Ester (z.B. Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose), Polyvinyllderivate wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Alginate, Polyacrylate (z.B. Carbopol), Xanthane und Pektine.

Die geladenen Stabilisatoren sind, wenn notwendig oder gewünscht, vorzugsweise mit 0,01 % bis 20 % (m/m), bezogen auf Gesamtgewicht der Dispersion) und insbesondere in einer Menge von 0,05 % bis zu 10 % in der Lipidpartikeldispersion enthalten.

Viskositätserhöhende Substanzen sind, wenn notwendig oder erwünscht, im ähnlichen Verhältnis in der Formulierung eingesetzt, vorzugsweise in einer Menge von 0,01-20 % und insbesondere in einer Menge von 0,1 % bis 10 % (m/m) und vorzugsweise im Bereich zwischen 0,5 % und 5 %, bezogen auf Gesamtgewicht der Dispersion).

Als äußere Phase (Dispersionsmedium, kontinuierliche Phase) können Wasser, wäßrige Lösungen oder Flüssigkeiten mischbar mit Wasser, sowie Glycerin oder Polyethylenglykol und ölige Flüssigkeiten wie Miglyole (medium chain triglycerides - MCT) und andere Öle (Rizinus-, Erdnuß-, Soja-, Baumwollsaamen-, Raps-, Leinsamen-, Oliven-, Sonnenblumen-, Distelöl eingesetzt werden. Im Prinzip kann jede flüssige Phase eingesetzt werden, sofern sie die Lipidpartikel nicht löst oder anlöst.

- 20 -

Tensidfreie Lipidpartikeldispersionen werden hergestellt durch Dispergierung der Lipidphase in einer wäßrigen Lösung, die eine oder mehrere viskositätserhöhende Substanzen enthält, entweder allein oder in Kombination mit anderen Substanzen, sowie Zucker, Zuckeralkohole, besonders Glukose, Mannose, Trehalose, Mannitol, Sorbitol sowie andere. Desweiteren ist es möglich, eine Kombination der viskositätserhöhenden Stoffe oder die Kombination dieser mit Zuckern oder Zuckeralkoholen, oder in einer weiteren Kombination mit Ladungsstabilisatoren oder Anti-Flokkulantien zu gebrauchen.

Die Partikelbildung zur Erzielung einer engen Partikelgrößenverteilung und unter Minimierung von Partikelaggregaten kann durch weitere Zusätze gefördert werden. Derartige Zusätze sind Substanzen, die den pH-Wert verschieben (z. B. Erhöhung des Zetapotentials, Beeinflussung der Tensidstruktur wie Dissoziationsgrad) oder die Stabilität der Lipidpartikeldispersion über andere Mechanismen erhöhen, z. B. über Beeinflussung der Wasserstruktur (z. B. Zugabe von Elektrolyten) oder durch Effekte auf die stabilisierende Tensidschicht (z. B. Glukose bei Lecithin).

Die zusätzliche Beladung der Lipidpartikel mit UV-blockierenden Substanzen, Antioxidantien wie Tocopherol und hautpflegenden Substanzen (z.B. Retinol und seine Derivate, Harnstoff) - hier alle zusammengefaßt als "Wirkstoffe" - kann auf verschiedenen Wegen, einzeln oder in Kombination erfolgen. Der oder die Wirkstoffe sind in den Lipidteilchen gelöst, lösungsvermittelt (z.B. mit Tensiden oder Cyclodextrinen) oder dispergiert. Ferner können sie an deren Oberfläche adsorbiert sein. Aufgrund des Feststoffcharakters der Partikelmatrix können auch hydrophile Wirkstoffe in Form einer wäßrigen Wirkstofflösung in die Lipidphase eingearbeitet werden. Nach dieser Einarbeitung und der anschließenden Dispergierung des Lipids in dem wäßrigen Dispersionsmedium entsteht ein System W/F/W, d.h. Wasser in Fett in Wasser. Der Lipidkern schließt hierbei die wäßrige Wirkstoff-



- 21 -

Lösung aufgrund seines festen Aggregatzustandes besser ein als es bei vergleichbaren multiplen Emulsionen Wasser in Öl in Wasser (W/Ö/W) möglich ist.

Die Einarbeitung des oder der Wirkstoffe kann nach verschiedenen Methoden erfolgen. Beispielfhaft seien genannt:

1. Lösen des Wirkstoffs in der inneren (z.B. geschmolzenen) Phase.
2. Lösen des Wirkstoffs in einem mit der inneren Phase mischbaren Lösungsmittel und Zugabe dieser Wirkstofflösung zur inneren Phase. Anschließend wird gegebenenfalls das Lösungsmittel teilweise oder vollständig entfernt.
3. Dispergieren des Wirkstoffs in der inneren Phase (z.B. durch Dispergieren eines Feststoffs wie Titandioxid oder gezielte Präzipitation in der inneren Phase).
4. Lösen des Wirkstoffs in der äußeren, wäßrigen Phase (z.B. amphiphile Substanzen) und Einbindung des Wirkstoffs in einen die Lipidpartikel stabilisierenden Tensidfilm während der Herstellung.
5. Adsorption des Wirkstoffs an der Teilchenoberfläche.
6. Lösen des Wirkstoffs in der Lipidphase mittels eines Lösungsvermittlers (z.B. eines Blockcopolymeren, Sorbitanfettsäureesters, Cyclodextrins), anschließende Dispergierung der Lipidphase zur Herstellung der Vordispersion. Der Wirkstoff liegt dann in den Partikeln als feste Lösung vor.
7. Einarbeiten von wäßrigen Wirkstofflösungen in die Lipidphase und anschließende Dispergierung der Lipidphase zur

- 22 -

Herstellung der Vordispersion, so daß ein System W/F/W entsteht, das den multiplen Emulsionen analog ist.

8. Dispergieren des Wirkstoffes in der geschmolzenen Lipidphase über einen Quellungs- oder Gelbildungsprozeß (z.B. Aerosil als Oleogelbildner in geschmolzenem Lipid).

Als molekulare UV-Blocker können erfindungsgemäß unter anderem eingesetzt werden: Benzophenon und seine Derivate wie 4-Phenylbenzophenon, 2-Hydroxy-4-n-octyloxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon, Sulisobenzonum, Benzimidazolderivate wie Phenylbenzimidazolsulfonsäure, Campherderivate wie 3-Benzylidencampher, 3-(4-Methylbenzyliden)campher, Terephthalylidendicamphersulfonsäure, Dibenzoylmethane wie 4-Isopropyl-dibenzoylmethan, 4-tert.-Butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan, Zimtsäureester wie p-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, p-Methoxyzimtsäureisoamylester, p-Methoxyzimtsäureoctylester, p-Methoxyzimtsäurepropylester p-Aminobenzoesäure (PABA) und seine Derivate wie p-Aminobenzoesäureglycerol-ester, Butyl-PABA, Octyl-dimethyl-PABA, oder weitere Substanzen wie 2-Ethylhexylsalicylat, Homosalat, Mexoryl® SX, Mexoryl® XL Octylsalicylat, Octyltriazon, Oxybenzon, einzeln oder in Mischung.

Als anorganische Pigmente oder organische Pigmente (partikuläre UV-Blocker) können erfindungsgemäß unter anderem eingesetzt werden: Bariumsulfat, Bentonite, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Eisen-(III)-oxide, Eisenoxidhydrat, Kaolin, Kohlenschwarz, Kupferoxid, Magnesiumoxid, Silber, Siliziumdioxid (z.B. Aerosile), Syloid, hydrophobes alkyliertes Siliziumdioxid (z.B. Aerosil R972), Talcum, Titandioxid, Wismutoxychlorid, Zinkoxid, Zinkstearat, Melanin einzeln oder in Mischung.

Als antioxidativ wirkende Substanzen können erfindungsgemäß unter anderem eingesetzt werden: Retinol, Retinolderivate wie Retinolpalmitat, Retinolacetat, Vitamin E, Vitamin E-Derivate wie

- 23 -

Vitamin E-Acetat, Vitamin E-Linoleat, Vitamin E-Nicotinat, Vitamin E-Palmitat, Vitamin E-POE(22)succinat, Vitamin C, Vitamin C-Derivate wie z.B. Vitamin C-Palmitat, Magnesiumascorbat, Magnesiumphosphat, Aescin, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT), Cystein, Dilaurylthiodipropionat, Dodecylgallat, Kaffeesäure Propylgallat, einzeln oder in Mischung.

Als hautpflegende Substanzen und/oder feuchtigkeitserhöhende Substanzen können erfindungsgemäß unter anderem eingesetzt werden: Aminosäurederivate wie Arginin-Pyroglutaminat, Glutaminsäure, Lysin-Pyroglutaminat, Glucose, Glycerol, Harnstoff, Mucopolysaccharide wie Hyaluronsäure, Natriumlactat, Natrium-Pyrrolidoncarbonsäure, Propylenglycol, Retinole, Vitamin A und seine Derivate, Saccharoseglutamat, Allantoin, Biotin, Bisabolol, Cholesterol, Collagen und seine Derivate, Elastin, Glycoproteine, Hyaluronsäure und seine Derivate, Keratin und seine Derivate, Lecithin, Linolsäure, Linolensäure, Milchproteine, Niacinamid, Panthenol und seine Derivate, Riboflavin, Schwefel, Harnstoff, Sojabohnenöl, Tocopherol und seine Derivate, einzeln oder in Mischung.

Zur Herstellung und Charakterisierung der Lipidpartikel in den Beispielen wurden folgende Geräte eingesetzt: Ultra-Turrax T25, Janke und Kunkel, Staufen, mit Dispergierwerkzeug S25 KR; Micron Lab 40, APV Homogeniser, Lübeck; Coulter LS230, Coulter Electronics, Krefeld; Zetasizer 4, Malvern Instruments, Essen; Uvikon 940 Spectrophotometer, Kontron, Neufahrn; Rasterelektronenmikroskop S360, Cambridge Instruments, England.

Die verwendeten Lipide, Tenside und UV-Blocker waren: Precifac ATO, Gattefossé, Frankreich; Tego Care 450, Th. Goldschmidt, Essen; Stearylalkohol, Fluka, Neu-Ulm; Tween 80, Merck, Darmstadt; Eusolex 4360, Merck, Darmstadt

Die Partikel verstärken die natürliche Hautbarriere, indem sie einen geschlossenen Lipidfilm beim Ausstreichen bilden (Beispiel

18). Im Gegensatz zur bekannten löcherigen, porösen Filmbildung mit dichter Kugelpackung wurde beim Aufstreichen der Lipidpartikeldispersion zur Herstellung von Filmen die Ausbildung eines geschlossenen Lipidfilmes beobachtet und mit Elektronenmikroskopie nachgewiesen. Eine beschädigte natürliche Lipidbarriere der Haut kann dadurch repariert bzw. ersetzt werden.

Zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln können Lipidpartikeldispersionen mit einem höheren Lipidgehalt (z.B. > ca. 40 %), bezogen auf das Gesamtgewicht der Dispersion, hergestellt werden (d.h. beispielsweise > 40 g Lipid in 100 g Dispersion), die aufgrund der hohen Feststoffkonzentration in der Regel eine ausreichend hohe Konsistenz besitzen, so daß sie sich zum Auftragen auf die Haut eignen. Bei niedriger konzentrierten Lipidpartikeldispersionen kann es erforderlich sein die Viskosität der äußeren Phase zu erhöhen, z.B. durch Zusatz eines Gelbildners. Die Wahl des Gelbildners erfolgt in Abhängigkeit von der chemischen Natur der äußeren Phase (z.B. Hydroxyethylcellulose bei Wasser, Aerosil bei Wasser oder Öl etc.). Alternativ können die erfindungsgemäßen Lipidpartikel Lotionen (z.B. O/W Emulsionen), Cremes oder Salben zugesetzt bzw. in diese eingearbeitet werden. der Zusatz von grobdispersen Lipidpartikeln kann dadurch erfolgen, daß das Lipidpulver in diese Systeme eingerührt wird. Hochfeine Lipid-partikel (z.B. im Nanometerbereich) können als höher konzentrierte Dispersion zugemischt werden. Alternativ können Lipid-partikeldispersionen direkt bei der Herstellung von Lotionen und Cremes eingearbeitet werden, indem man einen Teil der Wasserphase durch eine ausreichend hoch konzentrierte Lipidpartikeldispersion ersetzt.

### Beispiele

#### Beispiel 1:

#### UV-blockierende Wirkung von Cetylpalmitat-Partikeln im Vergleich zu Miglyol-Emulsionen

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion bestehend aus 10 % (m/m) Cetylpalmitat, 1,2 % (m/m) Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) und Wasser durch Hochdruckhomogenisation hergestellt. Die Mischung von Lipid und Emulgator wurde bei 75°C geschmolzen und in der wäßrigen Lösung mit einem Ultra-Turrax T25 mit Dispergierwerkzeug S25, Janke und Kunkel, dispergiert (8000 rpm, für 1 Minute). Die erhaltene Rohemulsion wurde dann mit einem APV Gaulin LAB 40 Homogenisator bei 500 bar mit 3 Zyklen bei 75°C homogenisiert. Es entstanden Lipidpartikel mit einem PCS-Durchmesser von 221 nm und einem Polydispersitätsindex von 0,06. Als Vergleich wurde ein Emulsionssystem hergestellt, wobei die 10 % Cetylpalmitat durch 10 % Miglyol 812 ersetzt wurden. Herstellparameter war Dispergierung mit dem Ultra-Turrax (8000rpm für 1 Minute). Die UV-blockierende Wirkung wurde mit einem Uvikon 940 Spektrophotometer, Kontron, in dem Wellenlängenbereich von 250-450 nm untersucht. Lipidpartikel-Dispersion und Emulsion wurden hierfür verdünnt (5 µL in 1 mL Wasser), gemessen wurde gegen Wasser. Die Emulsion zeigte über den gemessenen Bereich eine konstante Absorption von ca. 0,15, die Lipidpartikel-Dispersion einen Anstieg der Absorption von 0,1 bei 450 nm auf 0,45 bei 250 nm. Messungen einer reinen Lipidlösung (in 96 % Ethanol) bzw. wäßriger Tensidlösung gleicher Konzentration absorbierten über den gesamten Meßbereich nicht (Abb. 1).

**Beispiel 2:**UV-blockierende Wirkung von Stearylalkohol-Lipidpartikeln

Lipidpartikel und Emulsion wurden wie in Beispiel 1 hergestellt, das Tensid war 1,2 % Polysorbat 80 (Tween 80). Im Spektrophotometer zeigte die Emulsion aus Miglyol über den gesamten Bereich lediglich einen Absorptionswert von 0 – 0,05 (d.h. dies ist nahe dem Grundrauschen des Gerätes), die Lipidpartikel aus Stearylalkohol besaßen eine ansteigende Absorption von 0,3 bei 450 nm bis auf 1,3 bei 250 nm. Messungen einer reinen Lipidlösung (in 96 % Ethanol) bzw. wässriger Tensidlösung gleicher Konzentration absorbierten über den gesamten Meßbereich nicht (Abb. 2).

**Beispiel 3:**UV-blockierende Wirkung von Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion mit Cetylpalmitat und dem Tensid Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) nach Beispiel 1 hergestellt. Als Vergleich diente die Emulsion mit Miglyol und dem Tensid TegoCare hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm<sup>2</sup> Transpore™ Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spektrophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichtetes Transpore Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Für den Emulsionsfilm ergab sich über den gemessenen Bereich (450-250 nm) eine relativ konstante Absorption von 0,25-0,30; die Absorption der Lipidpartikel stieg von 0,45 bei 450 nm auf 1,1 bei 280 nm an (Abb. 3).

**Beispiel 4:**Erhöhung der Absorption in Abhängigkeit der Lipidkonzentration

Lipidpartikel aus Cetylpalmitat stabilisiert mit Tego Care wurden bei unterschiedlichen Lipidkonzentrationen produziert. Die Lipidkonzentrationen betrugen 10 %, 20 %, 30 % und 40 % bei proportionaler Tego Care Konzentration von 1,2 %, 2,4 %, 3,6 %, und 4,8 %. Die korrespondierenden Laser-Diffraktometrie LD-50 - Durchmesser waren 138 nm, 214 nm, 142 nm und 178 nm mit ansteigender Lipidkonzentration. Die Absorption der analog Beispiel 3 auf Transpore™ Tape aufgetragenen Filme stieg konzentrationsabhängig an (Abb. 4).

Lipidkonzentration	Absorption bei 450 nm	Absorption bei 280 nm
10 %	0,45	1,1
20 %	0,8	1,33
30 %	0,9	1,58
40 %	1,1	1,8

**Beispiel 5:**UV-blockierende Wirkung als Funktion der Partikelgröße

Lipidpartikel wurden hergestellt analog Beispiel 1. Die Zusammensetzung betrug 10 % Lipid, 1,2 % Tensid und Wasser. Herstellung der Lipide erfolgte durch Dispergierung im geschmolzenen Zustand (75 °C) mit einem hocheffizienten Ultra-Turrax-Rührer (8000 rpm für 5 Minuten) und alternativ mit Hochdruckhomogenisation (Bedingungen wie in Beispiel 1). Die Partikelgröße mit dem Rührer betrug 4,6 µm (d50 % - Durchmesser 50 %), die Partikelgröße nach Hochdruckhomogenisation 138 nm (d50 %). Beide Lipidpartikel-Dispersionen wurden wie in Beispiel 3 beschrieben auf Transpore™ Tape aufgebracht und nach Trocknung bei Raumtemperatur sofort im UV-Spektrophotometer vermessen. Die Absorption betrug über den

- 28 -

gesamten Meßbereich etwa 0,45 für die Lipid-Mikropartikel und stieg für die durch Hochdruckhomogenisation hergestellten Lipid-Nanopartikel von 0,45 bei 450 nm auf 1,1 bei 280 nm an (Abb. 5).

#### Beispiel 6:

##### Stabilität der festen Lipidpartikel nach Einarbeitung in eine Creme

Lipidpartikel folgender Zusammensetzung wurden hergestellt: 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methyl-glucosdistearat (Tego Care 450) und Wasser. Die Mischung von Lipid und Emulgator wurde bei 75 °C geschmolzen und in der wäßrigen Lösung mit einem Ultra-Turrax T25 mit Dispergierwerkzeug S25, Janke und Kunkel dispergiert (8000 rpm, für 1 Minute). Die erhaltene Rohemulsion wurde dann mit einem APV Gaulin LAB 40 Homogenisator bei 500 bar mit 3 Zyklen bei 75 °C homogenisiert. Es entstanden Lipidpartikel mit einem PCS-Durchmesser von 220 nm und einem Polydispersitätsindex von 0,06. Die Lipidpartikel wurden im Verhältnis 1 : 1 mit einer im Handel erhältlichen O/W-Emulsion gemischt. Die Mischung erfolgte durch Rühren in einer Fantaschale mit Pistill. Die Integrität der Partikel wurde mit Differential Scanning Calorimetry (DSC) bestimmt. Der Schmelzpeak der Lipidpartikel-Dispersion betrug 16,8 J/g, nach Einarbeitung einer äquivalenten Menge an Lipidpartikel-Dispersion in die Creme betrug der Schmelzpeak in der Creme 16,6 J/g. Die Partikel waren physikalisch stabil über 6 Monate. Nach 6 Monaten Lagerung bei 20 °C betrug der Schmelzpeak 16,2 J/g und war nicht signifikant unterschiedlich vom Ausgangswert (Abb. 6).



**Beispiel 7:**UV-blockierende Wirkung von Polymerpartikeln als Funktion der Partikelgröße

2,5%ige Latex-Dispersionen mit Partikelgrößen von 60 nm, 100 nm, 528 nm, 949 nm und 3000 nm wurden analog Beispiel 3 auf Transpore™ Tape aufgetragen und sofort über den Bereich von 450 nm bis 250 nm vermessen. Für Partikelgrößen bis 528 nm gilt: Je größer die Partikel desto größer die Absorption. Oberhalb von ca. 1 µm sinkt die Absorption wieder (stärkere Absenkung im langwelligeren Bereich) (Abb. 7).

**Beispiel 8:**Gleichmäßigkeit der auf Transpore™ Tape aufgetragenen Filme

Eine Lipidpartikeldispersion aus 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) und Wasser wurde hergestellt. 50 µl dieser Dispersion wurden analog Beispiel 3 gleichmäßig auf eine Fläche von 4,5cm<sup>2</sup> einer mit Transpore™ Tape beklebten Quarzküvette aufgetragen und über den Wellenlängenbereich von 450 bis 250 nm vermessen. Dabei wurde die Küvette in unterschiedlichen Stellungen im Halter befestigt und somit der Film über einer Länge von 8mm vermessen. Die Absorptionswerte schwanken kaum, so daß Filmgleichmäßigkeit gegeben ist (Abb. 8).

**Beispiel 9:**UV-blockierende Wirkung von UV-Blocker enthaltenden Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion mit Cetylpalmitat und dem Tensid Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) nach Beispiel 1 hergestellt, wobei der lipophile Breitbandfilter 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) in einer Konzentra-

- 30 -

tion von 10 % bezogen auf das Lipid (entspricht 1 % bezogen auf den Gesamtansatz) mit der Lipidphase aufgeschmolzen und so eingearbeitet wurde. Als Vergleich diente die reine Lipidpartikeldispersion, hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm<sup>2</sup> Transpore™ Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spektrophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichteter Transpore™ Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Die UV-Blocker enthaltende Dispersion zeigte im Bereich unterhalb 380 nm eine deutlich höhere Absorption mit dem für Eusolex 4360 typischen Verlauf (Peaks bei ca. 335 und 290 nm) als die reinen Lipidpartikel (Abb. 9).

#### Beispiel 10:

##### Erhöhung der Absorption in Abhängigkeit der UV-Blocker-Konzentration

Lipidpartikel-Dispersionen mit 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) und Wasser wurden nach Beispiel 1 hergestellt, wobei bezogen auf das Lipid 10 %, 5 % und 1 % 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) analog Beispiel 9 eingearbeitet wurde. Die Dispersionen wurden nach Beispiel 3 auf Transpore™ Tape aufgetragen und vermessen. Die Absorption war konzentrationsabhängig, wenn auch nicht proportional (Abb. 10).

#### Beispiel 11:

##### UV-blockierende Wirkung von UV-Blocker enthaltenden Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion mit Cetylpalmitat, dem Tensid Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) und 10 % 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) bezogen auf

- 31 -

den Lipidgehalt, nach Beispiel 9 hergestellt. Als Vergleich diente die Emulsion mit Miglyol und dem Tensid TegoCare, hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1, wobei hier ebenfalls 10 % Eusolex 4360 bezogen auf den Miglyolgehalt eingearbeitet wurde. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm<sup>2</sup> Transpore Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spektrophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichteter Transpore™ Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Für den Emulsionsfilm ergab sich über den gemessenen Bereich (450-250 nm) eine Absorption, die deutlich unterhalb der Absorption der Lipidpartikeldispersion lag (Abb. 11).

#### Beispiel 12:

##### UV-blockierende Wirkung nach Einarbeitung eines UV-Blockers als Funktion der Partikelgröße

Lipidpartikel wurden hergestellt analog Beispiel 9. Die Zusammensetzung betrug 10 % Lipid, 1,2 % Tensid, 10 % UV-Blocker bezogen auf den Lipidgehalt und Wasser. Herstellung der Lipide erfolgte durch Dispergierung im geschmolzenen Zustand (75 °C) mit einem hochtourigen Ultra-Turrax-Rührer (8000 Umdrehungen pro Minute, 5 Minuten) und alternativ mit Hochdruckhomogenisation (Bedingungen wie in Beispiel 1). Die Partikelgröße mit dem Rührer betrug 12 µm (d50 %), die Partikelgröße nach Hochdruckhomogenisation 138 nm (d50 %). Beide Lipidpartikel-Dispersionen wurden wie in Beispiel 3 beschrieben auf Transpore™ Tape aufgebracht und nach Trocknung bei Raumtemperatur sofort im UV-Spektrophotometer vermessen. Die Absorption der Mikropartikel lag im ganzen UV-Bereich deutlich unter der Absorption der Nanopartikel (Abb. 12).

**Beispiel 13:**UV-blockierende Wirkung nach Einarbeitung eines UV-Blockers und eines hautpflegenden Arzneistoffs

Lipidpartikel aus 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methylglucosedistearat (Tego Care 450) und 10 % 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (Eusolex 4360) (letzteres bezogen auf den Lipidgehalt) wurden nach Beispiel 9 hergestellt, wobei als weiterer Bestandteil Retinolpalmitat in einer Konzentration von 0,2 % bezogen auf den Gesamtansatz durch gemeinsames Aufschmelzen mit der Lipidphase eingearbeitet wurde. Die Lipidpartikeldispersion wurde analog Beispiel 3 als Film vermessen, wobei die nur UV-Blocker enthaltende Lipidpartikeldispersion als Referenz diente. Über den gesamten Meßbereich zeigten die Vitamin A Palmitat-enthaltenden Lipidpartikel nur geringfügige Abweichungen zur Referenz (Abb. 13).

**Beispiel 14:**UV-blockierende Wirkung von Lipidpartikeln nach Einarbeitung eines UV-Blockers und eines Antioxidans

Lipidpartikel aus 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methylglucosedistearat (Tego Care 450) und 10 % 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (Eusolex 4360) (letzteres bezogen auf den Lipidgehalt) wurden nach Beispiel 9 hergestellt, wobei als weiterer Bestandteil Tocopherol in einer Konzentration von 2 % bezogen auf den Gesamtansatz durch gemeinsames Aufschmelzen mit der Lipidphase eingearbeitet wurde. Die Lipidpartikeldispersion wurde analog Beispiel 3 als Film vermessen, wobei die nur UV-Blocker enthaltende Lipidpartikeldispersion als Referenz diente. Über den gesamten Meßbereich zeigten die Vitamin E-enthaltenden Lipidpartikel nur geringfügige Abweichungen zur Referenz (Abb. 14).

**Beispiel 15:**UV-blockierende Wirkung von Aerosil enthaltenden Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion mit Cetylpalmitat und dem Tensid Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) nach Beispiel 1 hergestellt, wobei hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200) in einer Konzentration von 5 % bezogen auf den Lipidgehalt gemeinsam mit der Lipidphase aufgeschmolzen wurde, 5 Minuten bei 75 °C quellen gelassen wurde und so eingearbeitet wurde. Als Vergleich diente die reine Lipidpartikeldispersion, hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm<sup>2</sup> Transpore™ Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spektrophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichteter Transpore™ Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Die Lipidpartikeldispersion, die zusätzlich Aerosil enthielt, absorbierte erkennbar stärker als die Vergleichsformulierung (Abb. 15).

**Beispiel 16:**UV-blockierende Wirkung von Aerosil und UV-Blocker enthaltenden Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Eine Lipidpartikel-Dispersion mit dem UV-Blocker 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) (10 % bezogen auf Lipid) wurde analog Beispiel 9 hergestellt, wobei zusätzlich 5 % Aerosil 200 bezogen auf das Lipid wie in Beispiel 15 eingearbeitet wurden. Als Vergleich diente die gleiche Formulierung jedoch ohne Aerosil 200. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm<sup>2</sup> Transpore™ Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spek-

- 34 -

trophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichteter Transpore™ Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Die Lipidpartikeldispersion, die zusätzlich Aerosil enthielt, absorbierte stärker als die Vergleichsformulierung (Abb. 16).

#### Beispiel 17:

##### Synergismus von festen Lipidnanopartikeln und UV-Blockern als Filme

Rechnerisch wurde die Eigenabsorption des UV-Blockers 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) ermittelt, indem die Absorption der Miglyol - Tego Care Emulsion (s. Beispiel 3) von der Absorption der Eusolex 4360-enthaltenden Miglyol-Tego Care Emulsion (s. Beispiel 11) über den Bereich von 450 bis 250 nm subtrahiert wurde. Diese Werte wurden zu der Absorption von reinen Lipidpartikeln (s. Beispiel 3) addiert, um die theoretische Absorption von UV-Blocker enthaltenden Lipidpartikeln zu erhalten. Vergleicht man die theoretische jedoch mit der praktisch gemessenen Absorption von Lipidpartikeln, die Eusolex 4360 enthalten, so stellt man einen Synergismus fest, da die theoretische Absorption über den gesamten UV-Bereich deutlich niedriger ist (Abb. 17).

#### Beispiel 18:

Eine Lipidpartikeldispersion bestehend aus 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Tego Care 450 und Wasser, hergestellt analog Beispiel 1 wurde auf beidseitig klebenden Tesa Film aufgetragen, über Nacht eintrocknen gelassen und rasterelektronenmikroskopisch mit einem S 360, Cambridge Instruments Mikroskop untersucht. Hierbei wurde ein geschlossener Lipidfilm detektiert (Abb. 18).

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, die feste, polymorphe kristalline oder teilkristalline Lipid- und/oder Polymerpartikel mit einer Größe unterhalb von 100 µm (Mittelwert der Hauptpopulation) umfaßt, gegebenenfalls als feste innere Phase (Lipid- und/oder Polymerphase) dispergiert in einer äußeren flüssigen Phase, dadurch gekennzeichnet, daß sie außerdem einen oder mehrere molekulare und/oder partikuläre UV-Blocker enthält, die in dem Lipid- und/oder Polymermatrixmaterial gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel adsorbiert sind, wobei die festen polymorphen Partikel während der Aufheizphase in der Wärmekalorimetrie (DSC - Differential Scanning Calorimetry) einen endothermen Peak oberhalb 20 °C zeigen.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipid- und/oder Polymerpartikel eine Größe (Mittelwert der Hauptpopulation) kleiner 40 µm, speziell kleiner 5 µm und insbesondere im Bereich von 10 nm bis 1000 nm aufweisen.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als molekularen UV-Blocker eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Benzophenon und seinen Derivaten, insbesondere 4-Phenylbenzophenon, 2-Hydroxy-4-n-octyloxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon, Sulisobenzonum, Benimidazolderivaten, insbesondere Phenylbenzimidazolsulfonsäure, Campherderivaten, insbesondere 3-Benzyliden-campher, 3-(4-Methylbenzyliden)campher, Terephthalyliden-dicamphersulfonsäure, Dibenzoylmethane, insbesondere 4-Isopropyldibenzoylmethan, 4-tert.-Butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan, Zimtsäureester, insbesondere p-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexyl-ester, p-Methoxyzimtsäureisoamylester, p-Methoxyzimtsäure-octylester, p-Methoxyzimtsäurepropyl-

- 36 -

ester, p-Aminobenzoessäure (PABA) und seinen Derivaten, insbesondere p-Amino-benzoessäureglycerolester, Butyl-PABA, Octyl-dimethyl-PABA, 2-Ethylhexylsalicylat, Homosalat, Mexoryl® SX, Mexoryl® XL, Octylsalicylat, Octyltriazon, Oxybenzon enthält.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als partikulären UV-Blocker ein oder mehrere anorganische Pigmente oder organische Pigmente enthält, das/die in der Lipid- und/oder Polymermatrix dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel angelagert ist/sind.
5. Zusammensetzung nach dem Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Pigment Bariumsulfat, Bentonite, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Eisen-(III)-oxide, Eisenoxidhydrat, Kaolin, Kohlen schwarz, Kupferoxid, Magnesiumoxid, Silber, Siliziumdioxid, insbesondere Aerosil, Syloid, hydrophobes alkyliertes Siliziumdioxid, insbesondere Aerosil R972, Talcum, Titandioxid, Bismutoxychlorid, Zinkoxid, Zinkstearat oder Melanin einzeln oder in Mischung umfaßt.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine oder mehrere antioxidativ wirkende Substanzen einzeln oder in Mischung enthält, die in der Lipid- und/oder Polymermatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder absorbiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel adsorbiert sind.
7. Zusammensetzung nach dem Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als antioxidativ wirkende Substanz Retinol, Retinolderivate, insbesondere Retinolpalmitat, Retinolacetat, Vitamin E, Vitamin E-Derivate, insbesondere Vitamin E-Acetate, Vitamin E-Linoleat, Vitamin E-Nicotinat, Vitamin E-Palmitat, Vitamin E-POE(22)succinat, Vitamin C,



- 37 -

Vitamin C-Derivate, insbesondere Vitamin C-Palmitat, Magnesiumascorbat, Magnesiumphosphat, Aescin, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT), Cystein, Dilaurylthiodipropionat, Dodecylgallat, Kaffeesäure, Liponsäure und Derivate, Propylgallat, Flavonoide, insbesondere Rutin oder ein Derivat desselben, Quercetin oder ein Derivat desselben, oder Gerbstoffe einzeln oder in Mischung enthält.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich hautpflegende Substanzen und/oder feuchtigkeitserhöhende Substanzen enthält, die in der Lipid- und/oder Polymermatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel adsorbiert sind.
9. Zusammensetzung nach dem Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als hautpflegende Substanz und/oder feuchtigkeitserhöhend Substanz Aminosäurederivate, insbesondere Arginin-Pyroglutaminat, Glutaminsäure, Lysin-Pyroglutaminat, Glucose, Glycerol, Harnstoff, Mucopolysaccharide, insbesondere Hyaluronsäure, Natriumlactat, Natrium-Pyrrolidonsäure, Propylenglycol, Vitamin A, insbesondere Retinol oder ein Derivat derselben, Polysaccharide, Uronsäuren, Saccharoseglutamat, Allantoin, Biotin, Bisabolol, Cholesterol, Collagen oder ein Derivat desselben, Elastin, Glycoproteine, Hyaluronsäure oder ein Derivat derselben, Keratin oder ein Derivat desselben, Lecithin, Linolsäure, Linolensäure, Milchproteine, Niacinamid, Panthenol oder ein Derivat desselben, Riboflavin, Schwefel, Harnstoff, Sojabohnenöl, Tocopherol oder ein Derivat desselben, einzeln oder in Mischung enthält.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich natürliche, synthetische, halbsynthetische Duftstoffe einzeln oder in Mischung

- 38 -

enthalten, die in der Lipid- und/oder Polymermatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel adsorbiert sind.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die zusätzlichen natürlichen, synthetischen oder halbsynthetischen Duftstoffe ätherische Öle, Parfüms, Pheromone oder Repellents sind.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie als ätherische Öle Zitronenöl, Rosenöl, Lavendelöl, Bergamottöl, Melissenöl, Nelkenöl, Zimtöl, Orangenöl, Jasminöl, Rosmarinöl, Anisöl, Pfefferminzöl, Sandelholzöl Ylang-Ylang-Öl oder deren isolierte Inhaltsstoffe, insbesondere 1,8-Cineol, Menthol, Terpinhydrat, Limonen,  $\alpha$ -Pinen oder Eugenol enthalten.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Parfüms Allure, Coco, Egoiste, Chanel No. 5, 19, 22 von Chanel, Miss Dior, Dune, Diorissime oder Fahrenheit von Dior, Roma, Laura, Venezia von Laura Biagotti, L'air du temps von Nina Ricci, Chalimar von Guerlain, Tresor von Lancome, Gio von Armani, Escape, Obsession, CK One, CK be, Eternity von Calvin Klein, Berlin, Joop, Rococo, All about Eve, What about Adam, Nightflight von Joop, KL, Lagerfeld, Jako von Karl Lagerfeld oder Extreme von Bulgari enthalten.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 11, 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Repellents natürliche Repellents, insbesondere Citrusöle, Eukalyptusöl und Campher, oder synthetische Repellents, insbesondere N,N-Diethyltoluamid (DEET), Dibutylphthalat, Dimethylphthalat oder 2-Ethyl-1,3-hexandiol enthalten.

15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie  
als Lipid bei Raumtemperatur (20°C) feste Lipide/Lipoide wie natürliche und synthetische Mono-, Di- und Triglyceride, deren Mischungen, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole, Ester und Ether derselben, einzeln oder in Mischung enthalten, insbesondere Carnaubawachs, Cetylpalmitat, Glycerolmonostearat, Glycerolpalmitostearat, Glycerolricinoleat, Glyceroltribehenat (Compritol), Glyceroltrilaurat, Hartfett (Witepsol), Hydrophiles Bienenwachs, mikrokristalline Triglyceride (Dynasane), Stearylalkohol oder weißes Wachs (DAB), und/oder  
als Polymer bei Raumtemperatur (20°C) feste Polymere wie Polystyrole, Polyacrylate, Polymethacrylate, Polycarbonate, Polyamide, Polyurethane, Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxyvaleriansäure (PHV), Cellulosen und Cellulosederivate, insbesondere Cellulosehydrate, Polylactide (PLA), Polyglycolide (PPGA) und deren Copolymere (PLA/GA) einzeln oder in Mischung enthalten.
16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein bei Raumtemperatur (20° C) festes Lipid enthalten, dem mindestens ein bei Raumtemperatur flüssiges Lipid zur Herstellung einer Lipidmischung (lipid blend) zugemischt ist, und/oder mindestens ein bei Raumtemperatur (20° C) festes Polymer enthalten, dem mindestens ein bei Raumtemperatur flüssiges Polymer zur Herstellung einer Polymermischung (polymer blend) zugemischt ist.
17. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie als zugemischtes flüssiges Lipid (gesättigte, partialgesättigte und ungesättigte) mittelkettige Triglyceride (MCT), insbesondere Miglyol, speziell Miglyol 812, Miglyol 810, Miglyol 840, langkettige Triglyceride (LCT), insbesondere Isopropylmyristat, pflanzliche Öle, insbeson-

- 40 -

dere Avocadoöl, Baumwollsaamenöl, Distelöl, Erdnußöl, Jojobaöl, Kokosnußöl, Leinöl, Nußöl, Olivenöl, Palmkernöl, Sesamöl, Weizenkeimöl, tierische Öle, insbesondere wie Lebertran, Heilbuttleberöl, Rinderklauenöl, einzeln oder in Mischung enthält.

18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipid- und/oder Polymerpartikel durch Mahlen hergestellt wurden, insbesondere in einer Kugelmühle oder einer Mörsermühle oder durch Luftstrahlmahlung.
19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipid- und/oder Polymerpartikel durch Dispergieren des Lipids und/oder Polymers in einer äußeren flüssigen Phase hergestellt wurden, wobei das Lipid und/oder Polymer dabei im festen und/oder flüssigen Zustand vorliegt.
20. Zusammensetzung nach Anspruch 19 dadurch gekennzeichnet, daß das Lipid und/oder Polymer unterhalb seines Schmelzpunktes in einer äußeren Phase dispergiert worden ist, insbesondere durch eine Rotor-Stator-Kolloidmühle, einen hochtourigen Rührer, insbesondere eine Zahnscheibe, einen Hochdruckhomogenisator, insbesondere einen Kolben-Spalt Homogenisator oder mit einem Microfluidizer.
21. Zusammensetzung nach Anspruch 19 dadurch gekennzeichnet, daß das Lipid und/oder Polymer in der Nähe oder oberhalb seines Schmelzpunktes in einer äußeren Phase dispergiert worden ist, insbesondere durch eine Rotor-Stator-Kolloidmühle, einen hochtourigen Rührer, insbesondere einen Ultra-Turrax, Silverson Rührer, eine Zahnscheibe, einen statischen Mischer im Mikromaßstab oder im Makromaßstab, einen Hochdruckhomogenisator, insbesondere einen Kolben-Spalt Homogenisator oder mit einem Microfluidizer.

22. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die in der äußeren flüssigen Phase dispergierten Lipid- und/oder Polymerpartikel durch Tenside, zusätzliche Polymere (die im Fall von Polymerteilchen von dem die Teilchen bildenden Polymer verschieden sind) oder Peptisatoren (Anti-Flokkulantien) stabilisiert sind und/oder durch Erhöhung der Viskosität der flüssigen Phase durch Zusatz von Viskositätserhöhenden Stoffen (die im Fall von Polymerteilchen von dem die Teilchen bildenden Polymer verschieden sind) eine Stabilisierung gegen Partikelaggregation bewirkt worden ist.
23. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß als Tenside Sorbitanfettsäureester wie Tween, insbesondere Tween 80, Span, insbesondere Span 85, Zuckerester, insbesondere Saccharosestearat, Saccharosedistearat, Saccharoselaurat, Saccharoseoctanoat, Saccharosepalmitat, Saccharosemyristat, Fettalkohole, insbesondere Cetylstearylalkohol, Natriumcetylstearylsulfat, Cocoamidopropylbetain (Tego Betain L7FG), Natrium-Cocoamphoacetat (Miranol Ultra 32), Polyglycerolmethylglucosedistearat (Tego Care 450), Lecithine, insbesondere Sojalecithin oder Eilecithin, Alkaliseifen, Metallseifen, insbesondere Calciumdilaurat, natürliche Tenside, insbesondere Saponine, einzeln oder in Mischung enthalten sind.
24. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als zusätzliche Polymere Blockpolymere, insbesondere Poloxamer, speziell Poloxamer 188 oder 407, Polyvinylderivate, insbesondere Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polystyrole, einzeln oder in Mischung enthält.
25. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Peptisatoren (Anti-Flokkulantien), insbesondere

- 42 -

Natriumcitrat, Natriumpyrophosphat oder Natriumsorbat, einzeln oder in Mischung enthält.

26. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als viskositätserhöhende Substanzen Cellulosederivate, insbesondere Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Polyacrylate, Polyacrylsäuren, Polyvinylderivate, Alginate, Bentonit, hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil), Pektine, Tragant oder Xanthane einzeln oder in Mischung enthält.
27. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Phase der Dispersion noch zusätzliche UV-blockierende Substanzen und/oder UV-blockierende Partikel, insbesondere Titandioxid, Zinkoxid, Melanin oder Silikate, insbesondere Aerosile, enthält.
28. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 27 dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Formulierung zur Anwendung auf Haut und Schleimhaut vorliegt, insbesondere als Lotion, Creme, Salbe, Paste, Stift, insbesondere Lippenstift, oder Hautspray.
29. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 27 dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Formulierung zur Anwendung auf Haaren oder Kopfhaut vorliegt, insbesondere als Shampoo, Pflegekur oder wäßrige oder ölige Lotion.
30. Verwendung von festen, polymorphen, kristallin oder teilkristallin Lipid- und/oder Polymerpartikeln oder einer Zusammensetzung gemäß einem der vorherigen Ansprüche als Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Haaren und Kopfhaut zum Schutz vor gesundheits-

- 43 -

schädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Hautbarriere.

31. Verwendung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die in einer äußeren Phase, insbesondere Wasser, dispergierten Partikel direkt als Dispersion auf die Haut oder Schleimhaut aufgetragen werden.





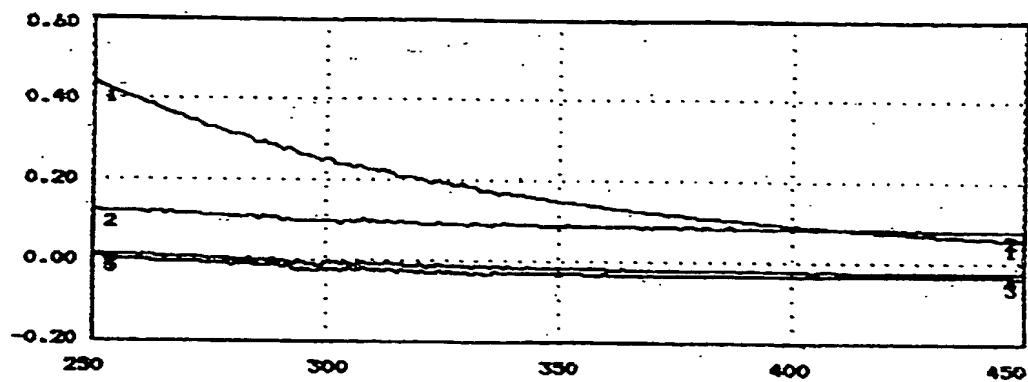


Abbildung 1

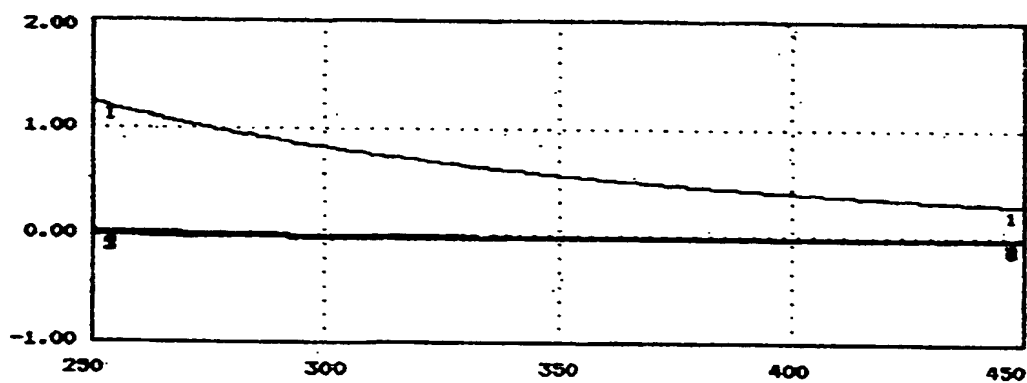


Abbildung 2



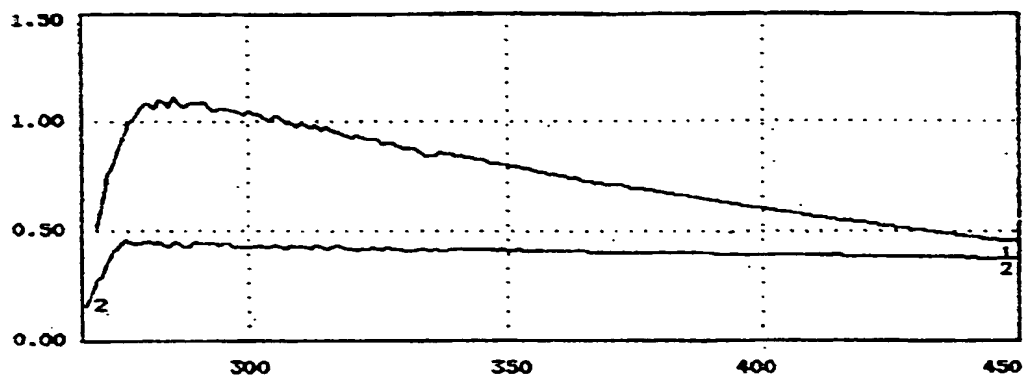


Abbildung 3

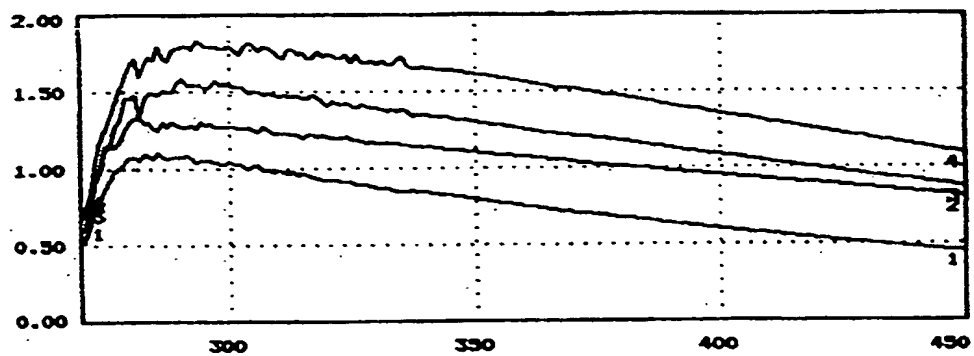


Abbildung 4



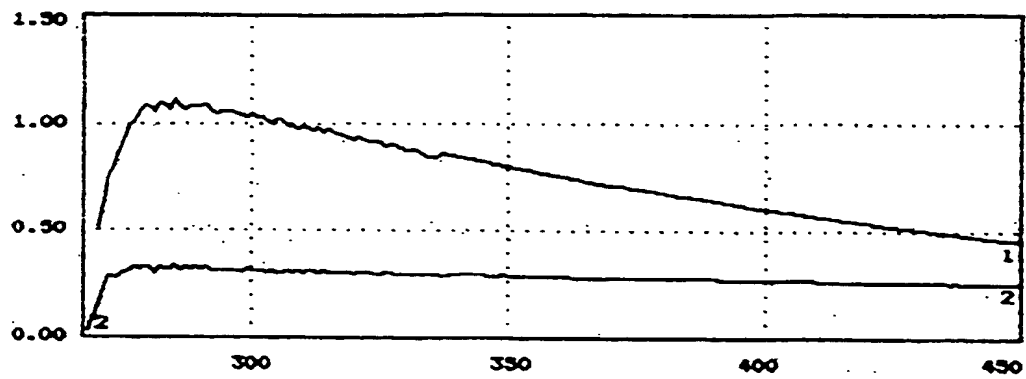


Abbildung 5

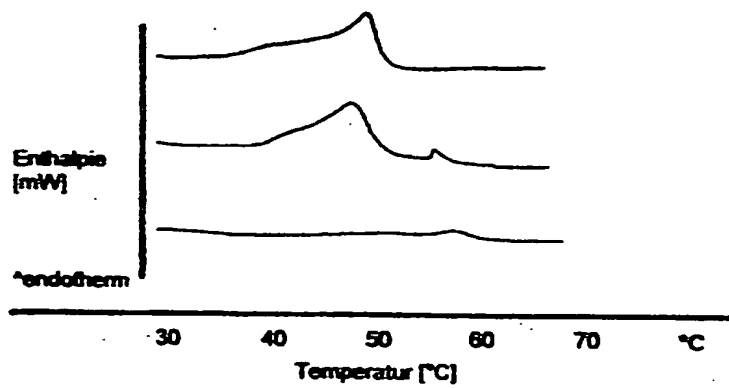


Abbildung 6



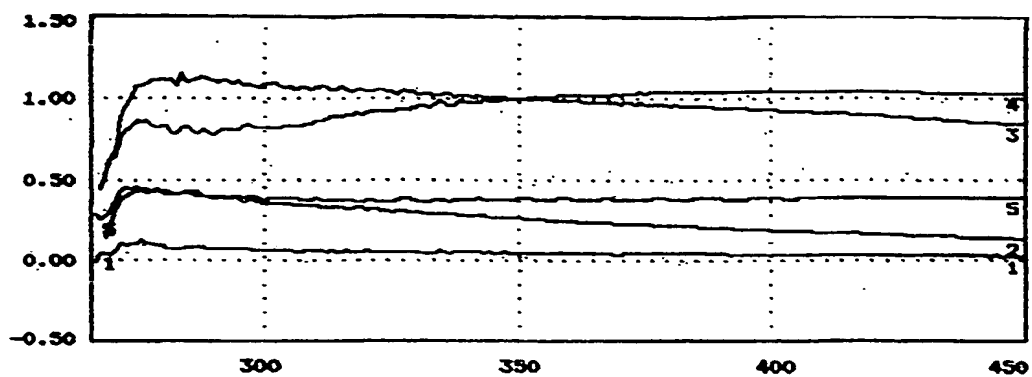


Abbildung 7

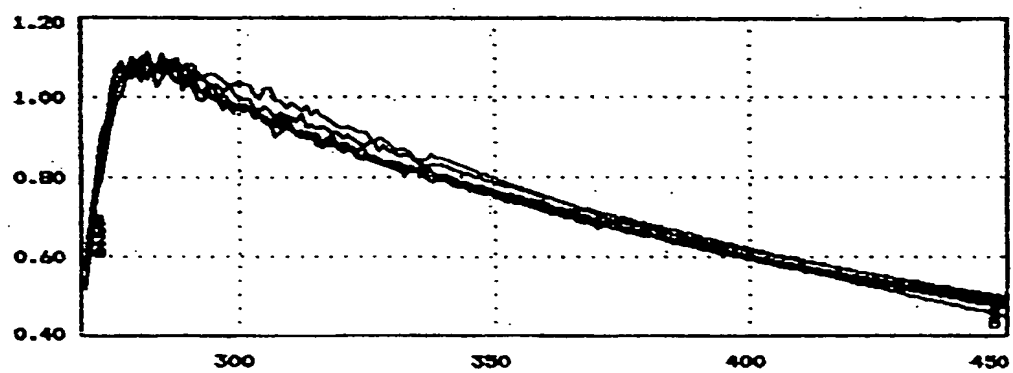


Abbildung 8





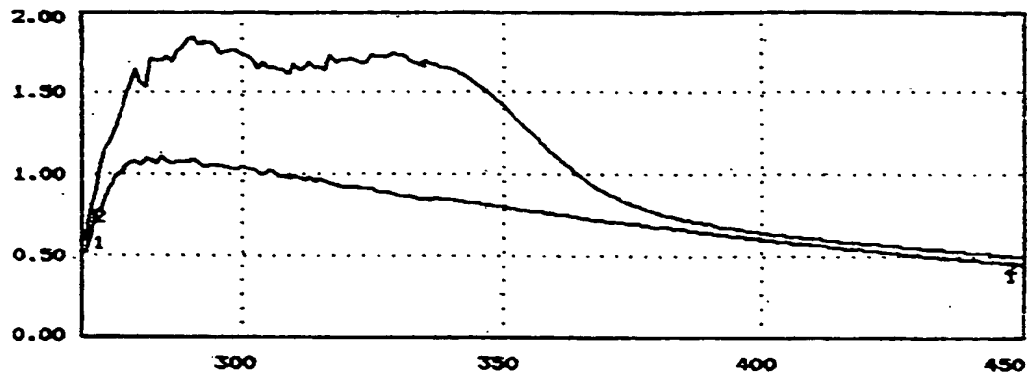


Abbildung 9

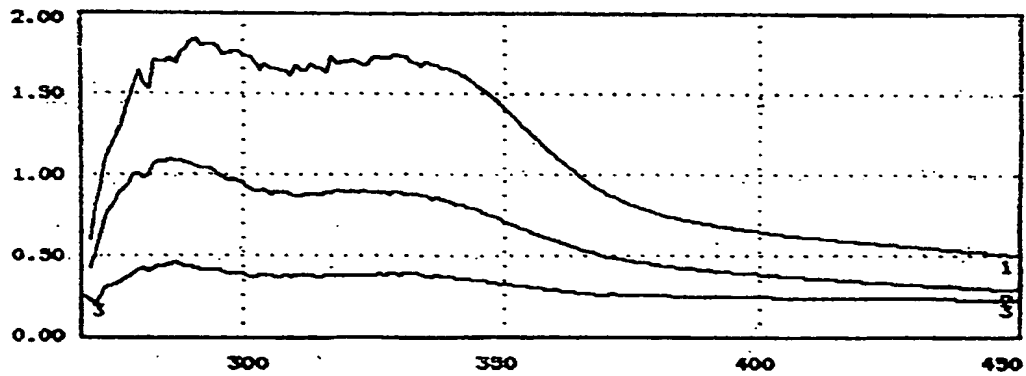


Abbildung 10



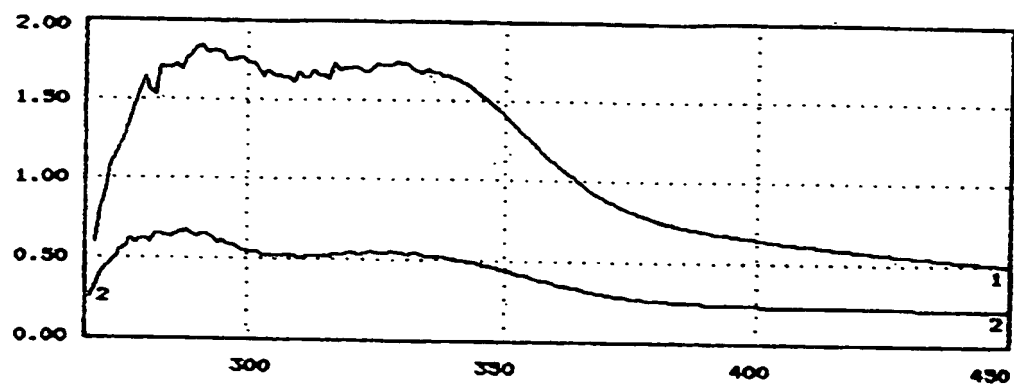


Abbildung 11

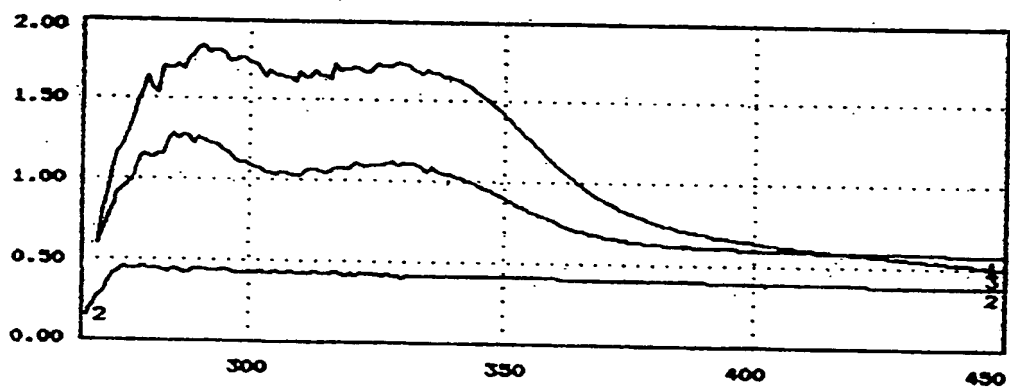


Abbildung 12



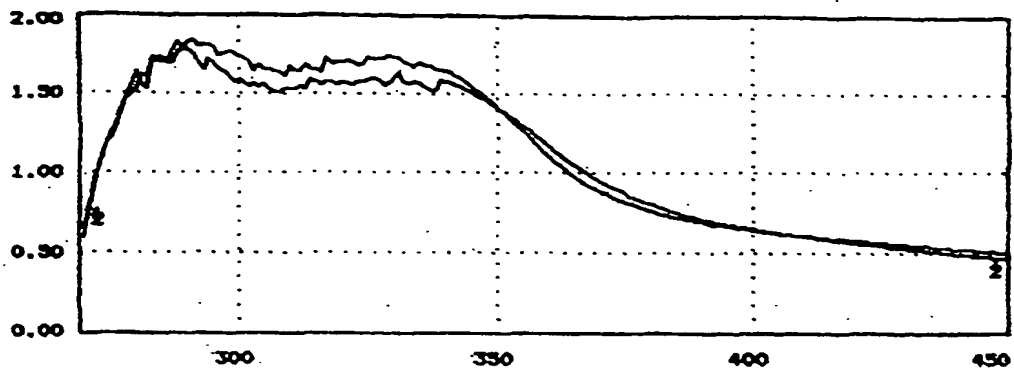


Abbildung 13

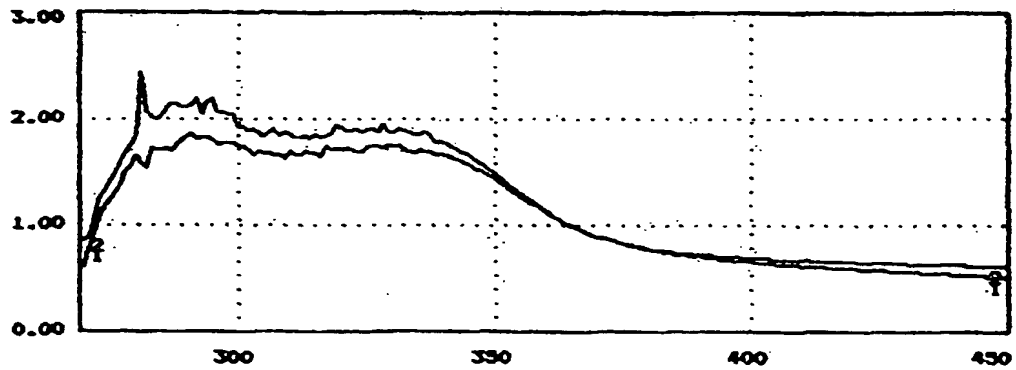


Abbildung 14



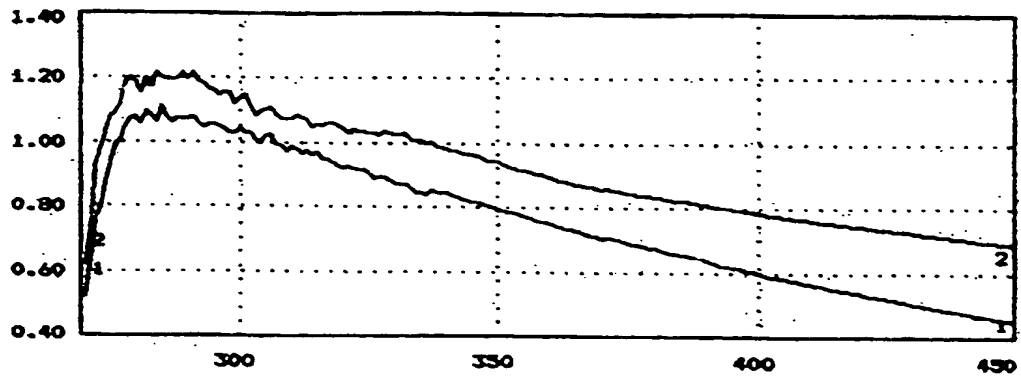


Abbildung 15

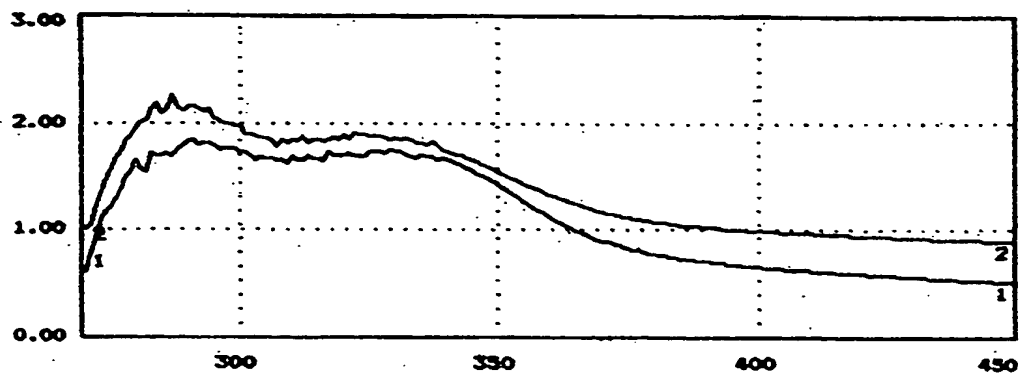


Abbildung 16





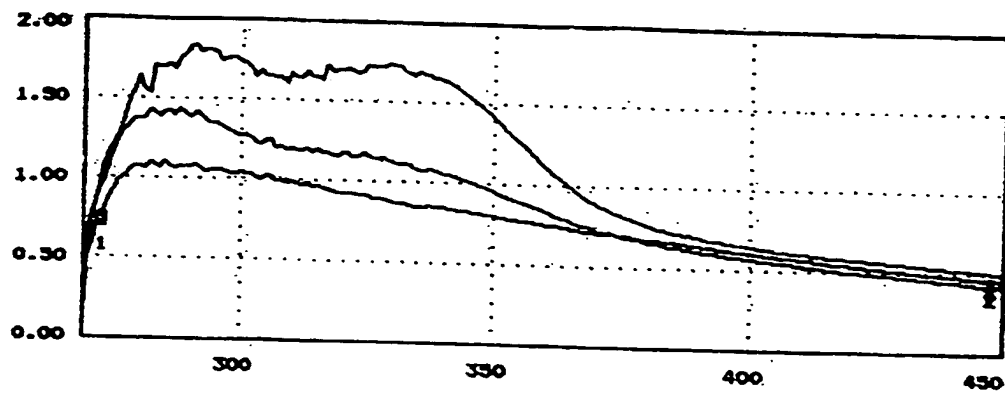


Abbildung 17





Abbildung 18



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/06534

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/00 A61K7/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 5 733 531 A (GWOZDZ GARRY T ET AL) 31 March 1998 (1998-03-31)</p> <p>abstract column 3, line 37 - line 63 column 4, line 15 - line 42 column 5, line 6 - column 7, line 8 column 7, line 55 - line 67 column 8, line 48 - line 62 column 11, line 54 - line 67 example IV column 14, line 40 - column 15, line 17 column 15, line 53 - column 16, line 34 examples VI, VIII column 18, line 45 - line 67 column 19, line 34 - line 60 claims</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1-5, 15, 16, 19, 21-23, 26, 28-31</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 January 2001

Date of mailing of the international search report

01/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cielen, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter  Application No  
PCT/EP 00/06534

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 5 496 565 A (HEINZE FRIEDRICH ET AL) 5 March 1996 (1996-03-05)</p> <p>abstract column 2, line 1 - line 14 column 4, line 6 -column 5, line 33 column 6, line 6 - line 21 column 6, line 66 -column 7, line 8 column 7, line 48 -column 9, line 42 column 10, line 26 -column 12, line 37 examples claims</p>	<p>1,2, 4-15,22, 23,25-28</p>
X	<p>EP 0 379 409 A (OREAL) 25 July 1990 (1990-07-25)</p> <p>page 2, line 1 - line 6 page 2, line 46 - line 49 page 3, line 35 - line 43 page 4, line 16 - line 37 page 5, line 35 -page 6, line 1 examples 1,21,22,28 claims 1,3,5,12,23-28</p>	<p>1,2,4,5, 15,22, 23,28-31</p>
X	<p>WO 98 46200 A (SHAMROCK TECHNOLOGIES INC) 22 October 1998 (1998-10-22)</p> <p>abstract page 1, line 5 - line 17 page 3, line 15 - line 19 page 4, line 1 -page 5, line 31 page 6, line 12 - line 19 page 7, line 1 -page 8, line 24 page 17, line 1 - line 5 examples 1,2,17 claims 6-9</p>	<p>1-5, 18-21, 30,31</p>
X	<p>EP 0 573 229 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 8 December 1993 (1993-12-08)</p> <p>abstract page 2, line 1 - line 4 page 2, line 51 -page 3, line 1 page 3, line 27 - line 47 page 4, line 49 - line 59 page 6, line 14 - line 56 page 5, line 17 - line 54 example 1</p>	<p>1-3,15, 22,26, 29-31</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No  
PCT/EP 00/06534

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 0 529 396 A (BEIERSDORF AG) 3 March 1993 (1993-03-03)</p> <p>abstract page 2, line 1 - line 9 page 3, line 32 - line 39 page 4, line 6 - line 54 page 5, line 19 - line 43 page 6, line 15 - line 20 page 6, line 39 - line 52 page 7, line 6 - line 11 examples 1-4</p>	1,2, 4-16,22, 23,25-28
A	<p>DE 41 31 562 A (MEDAC KLINISCHE SPEZIALPRAEP) 25 March 1993 (1993-03-25)</p> <p>abstract page 2, line 54 - line 64 page 3, line 26 -page 4, line 30 page 4, line 60 - line 64 examples claims</p>	1,2,15, 16,19-25
A	<p>US 5 904 932 A (DE VRINGER TOM) 18 May 1999 (1999-05-18)</p> <p>page 2, line 15 - line 45 column 2, line 19 -column 5, line 17 column 6, line 1 - line 3 examples 1,5 claim 1</p>	1,2,15, 16,19, 21-24, 28,29
E	<p>WO 00 67728 A (LIPPACHER ANDREAS ;MUELLER RAINER HELMUT (DE); MAEDER KARSTEN (DE)) 16 November 2000 (2000-11-16)</p> <p>abstract page 4, line 30 - line 35 page 8, line 30 -page 9, line 10 page 9, line 31 -page 11, line 25 page 18, line 23 -page 19, line 19 page 24, line 25 - line 29 page 28, line 2 - line 24 page 29, line 31 -page 33, line 13 examples 9,10,13,23</p>	1,2,6-21

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/EP 00/06534****Continued from field I.2**

Patent claim nos. 1-31 relate to a composition which is defined by the following parameter: "the solid polymorphous particles showing an endothermic peak above 20°C in the heat calorimetry during the heating phase". The use of this parameter in this context must be considered a lack of clarity within the meaning of PCT Art. 6. It is impossible to compare the parameter chosen by the applicant with the corresponding prior art. The lack of clarity is such that a meaningful, complete search is impossible. The search was therefore restricted to solid, polymorphous, crystalline or partially crystalline lipid and/or polymer particles.

The applicant is advised that patent claims relating to inventions for which no international search has been produced cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). As a general rule, the EPO in its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out an international preliminary examination will not conduct a preliminary examination for subjects in respect of which no search has been provided. This also applies to cases where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to cases where the applicant presents new patent claims in the course of the PCT Chapter II procedure.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Variation on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/06534

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5733531 A	31-03-1998	US 5587148 A	24-12-1996
		US 5223250 A	29-06-1993
		AU 2425195 A	16-11-1995
		AU 4470599 A	28-10-1999
		CA 2188166 A	02-11-1995
		EP 0756478 A	05-02-1997
		JP 10504520 T	06-05-1998
		WO 9528912 A	02-11-1995
		AU 668862 B	23-05-1996
		AU 1565692 A	07-09-1992
		DE 69227109 D	29-10-1998
		DE 69227109 T	18-02-1999
		EP 0585239 A	09-03-1994
		JP 6509321 T	20-10-1994
		WO 9213517 A	20-08-1992
		US 5531985 A	02-07-1996
US 5496565 A	05-03-1996	DE 4308282 A	22-09-1994
		CN 1095953 A	07-12-1994
		EP 0615748 A	21-09-1994
		JP 7002644 A	06-01-1995
EP 0379409 A	25-07-1990	LU 87429 A	24-07-1990
		AT 94377 T	15-10-1993
		CA 2007957 A	17-07-1990
		DE 69003258 D	21-10-1993
		DE 69003258 T	13-01-1994
		ES 2060077 T	16-11-1994
		JP 2232264 A	14-09-1990
WO 9846200 A	22-10-1998	US 6036945 A	14-03-2000
		AU 6888598 A	11-11-1998
		EP 0977541 A	09-02-2000
EP 0573229 A	08-12-1993	AT 187635 T	15-01-2000
		AU 667215 B	14-03-1996
		AU 3989893 A	09-12-1993
		CA 2097265 A	04-12-1993
		DE 69327269 D	20-01-2000
		DE 69327269 T	13-04-2000
		ES 2141132 T	16-03-2000
		JP 6040863 A	15-02-1994
		US 5372804 A	13-12-1994
EP 0529396 A	03-03-1993	DE 4127665 A	25-02-1993
DE 4131562 A	25-03-1993	AT 135567 T	15-04-1996
		AU 672177 B	26-09-1996
		AU 2561592 A	27-04-1993
		CA 2119253 A,C	01-04-1993
		CZ 9400596 A	13-07-1994
		DE 59205783 D	25-04-1996
		DK 605497 T	05-08-1996
		WO 9305768 A	01-04-1993
		EP 0605497 A	13-07-1994
		ES 2085035 T	16-05-1996
		GR 3019750 T	31-07-1996
		GR 3030291 T	30-09-1999

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Continuation of patent family members

International Application No

PCT/EP 00/06534

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4131562 A		HU 75165 A	28-04-1997
		JP 2683575 B	03-12-1997
		JP 6510772 T	01-12-1994
		KR 141504 B	01-06-1998
US 5904932 A	18-05-1999	AT 167395 T	15-07-1998
		AU 658608 B	27-04-1995
		AU 1297892 A	01-10-1992
		CA 2063862 A	26-09-1992
		DE 69225917 D	23-07-1998
		DE 69225917 T	10-12-1998
		DK 506197 T	19-10-1998
		EP 0506197 A	30-09-1992
		EP 0786251 A	30-07-1997
		ES 2119793 T	16-10-1998
		FI 921251 A	26-09-1992
		HU 213669 B	29-09-1997
		IL 101352 A	14-05-1996
		JP 2947668 B	13-09-1999
		JP 5262641 A	12-10-1993
		KR 212926 B	02-08-1999
		NO 303667 B	17-08-1998
		NZ 242101 A	23-12-1993
		US 5667800 A	16-09-1997
		ZA 9202139 A	25-11-1992
WO 0067728 A	16-11-2000	DE 19945203 A	21-12-2000

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/06534

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/00 A61K7/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>US 5 733 531 A (GWOZDZ GARRY T ET AL) 31. März 1998 (1998-03-31)</p> <p>Zusammenfassung Spalte 3, Zeile 37 - Zeile 63 Spalte 4, Zeile 15 - Zeile 42 Spalte 5, Zeile 6 - Spalte 7, Zeile 8 Spalte 7, Zeile 55 - Zeile 67 Spalte 8, Zeile 48 - Zeile 62 Spalte 11, Zeile 54 - Zeile 67 Beispiel IV Spalte 14, Zeile 40 - Spalte 15, Zeile 17 Spalte 15, Zeile 53 - Spalte 16, Zeile 34 Beispiele VI, VIII Spalte 18, Zeile 45 - Zeile 67 Spalte 19, Zeile 34 - Zeile 60 Ansprüche</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1-5, 15, 16, 19, 21-23, 26, 28-31</p>



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Januar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cielen, E

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internes Aktenzeichen

PCT/EP 00/06534

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>US 5 496 565 A (HEINZE FRIEDRICH ET AL) 5. März 1996 (1996-03-05)</p> <p>Zusammenfassung Spalte 2, Zeile 1 - Zeile 14 Spalte 4, Zeile 6 -Spalte 5, Zeile 33 Spalte 6, Zeile 6 - Zeile 21 Spalte 6, Zeile 66 -Spalte 7, Zeile 8 Spalte 7, Zeile 48 -Spalte 9, Zeile 42 Spalte 10, Zeile 26 -Spalte 12, Zeile 37 Beispiele Ansprüche</p>	<p>1,2, 4-15,22, 23,25-28</p>
X	<p>EP 0 379 409 A (OREAL) 25. Juli 1990 (1990-07-25)</p> <p>Seite 2, Zeile 1 - Zeile 6 Seite 2, Zeile 46 - Zeile 49 Seite 3, Zeile 35 - Zeile 43 Seite 4, Zeile 16 - Zeile 37 Seite 5, Zeile 35 -Seite 6, Zeile 1 Beispiele 1,21,22,28 Ansprüche 1,3,5,12,23-28</p>	<p>1,2,4,5, 15,22, 23,28-31</p>
X	<p>WO 98 46200 A (SHAMROCK TECHNOLOGIES INC) 22. Oktober 1998 (1998-10-22)</p> <p>Zusammenfassung Seite 1, Zeile 5 - Zeile 17 Seite 3, Zeile 15 - Zeile 19 Seite 4, Zeile 1 -Seite 5, Zeile 31 Seite 6, Zeile 12 - Zeile 19 Seite 7, Zeile 1 -Seite 8, Zeile 24 Seite 17, Zeile 1 - Zeile 5 Beispiele 1,2,17 Ansprüche 6-9</p>	<p>1-5, 18-21, 30,31</p>
X	<p>EP 0 573 229 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 8. Dezember 1993 (1993-12-08)</p> <p>Zusammenfassung Seite 2, Zeile 1 - Zeile 4 Seite 2, Zeile 51 -Seite 3, Zeile 1 Seite 3, Zeile 27 - Zeile 47 Seite 4, Zeile 49 - Zeile 59 Seite 6, Zeile 14 - Zeile 56 Seite 5, Zeile 17 - Zeile 54 Beispiel 1</p>	<p>1-3,15, 22,26, 29-31</p>

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/06534

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>EP 0 529 396 A (BEIERSDORF AG) 3. März 1993 (1993-03-03)</p> <p>Zusammenfassung Seite 2, Zeile 1 - Zeile 9 Seite 3, Zeile 32 - Zeile 39 Seite 4, Zeile 6 - Zeile 54 Seite 5, Zeile 19 - Zeile 43 Seite 6, Zeile 15 - Zeile 20 Seite 6, Zeile 39 - Zeile 52 Seite 7, Zeile 6 - Zeile 11 Beispiele 1-4</p> <p>---</p>	<p>1,2, 4-16,22, 23,25-28</p>
A	<p>DE 41 31 562 A (MEDAC KLINISCHE SPEZIALPRAEP) 25. März 1993 (1993-03-25)</p> <p>Zusammenfassung Seite 2, Zeile 54 - Zeile 64 Seite 3, Zeile 26 -Seite 4, Zeile 30 Seite 4, Zeile 60 - Zeile 64 Beispiele Ansprüche</p> <p>---</p>	<p>1,2,15, 16,19-25</p>
A	<p>US 5 904 932 A (DE VRINGER TOM) 18. Mai 1999 (1999-05-18)</p> <p>Seite 2, Zeile 15 - Zeile 45 Spalte 2, Zeile 19 -Spalte 5, Zeile 17 Spalte 6, Zeile 1 - Zeile 3 Beispiele 1,5 Anspruch 1</p> <p>---</p>	<p>1,2,15, 16,19, 21-24, 28,29</p>
E	<p>WO 00 67728 A (LIPPACHER ANDREAS ;MUELLER RAINER HELMUT (DE); MAEDER KARSTEN (DE)) 16. November 2000 (2000-11-16)</p> <p>Zusammenfassung Seite 4, Zeile 30 - Zeile 35 Seite 8, Zeile 30 -Seite 9, Zeile 10 Seite 9, Zeile 31 -Seite 11, Zeile 25 Seite 18, Zeile 23 -Seite 19, Zeile 19 Seite 24, Zeile 25 - Zeile 29 Seite 28, Zeile 2 - Zeile 24 Seite 29, Zeile 31 -Seite 33, Zeile 13 Beispiele 9,10,13,23</p> <p>-----</p>	<p>1,2,6-21</p>

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-31 sind auf eine Zusammensetzung, die mittels folgendes Parameters definiert wird, zu beziehen: "wobei die festen polymorphen Partikel während der Aufheizphase in der Wärmekalorimetrie einen endothermen Peak oberhalb 20 C zeigen".

Die Verwendung dieses Parameters muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Es ist unmöglich, der vom Anmelder gewählte Parameter mit dem zu vergleichen, was der Stand der Technik hierzu offenbart. Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht. Daher wurde die Recherche beschränkt auf

feste, polymorphe kristalline oder teilkristalline Lipid- und/oder Polymerpartikel.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung und zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Altkennzeichen

PCT/EP 00/06534

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5733531 A	31-03-1998	US 5587148 A	24-12-1996
		US 5223250 A	29-06-1993
		AU 2425195 A	16-11-1995
		AU 4470599 A	28-10-1999
		CA 2188166 A	02-11-1995
		EP 0756478 A	05-02-1997
		JP 10504520 T	06-05-1998
		WO 9528912 A	02-11-1995
		AU 668862 B	23-05-1996
		AU 1565692 A	07-09-1992
		DE 69227109 D	29-10-1998
		DE 69227109 T	18-02-1999
		EP 0585239 A	09-03-1994
		JP 6509321 T	20-10-1994
		WO 9213517 A	20-08-1992
		US 5531985 A	02-07-1996
US 5496565 A	05-03-1996	DE 4308282 A	22-09-1994
		CN 1095953 A	07-12-1994
		EP 0615748 A	21-09-1994
		JP 7002644 A	06-01-1995
EP 0379409 A	25-07-1990	LU 87429 A	24-07-1990
		AT 94377 T	15-10-1993
		CA 2007957 A	17-07-1990
		DE 69003258 D	21-10-1993
		DE 69003258 T	13-01-1994
		ES 2060077 T	16-11-1994
		JP 2232264 A	14-09-1990
WO 9846200 A	22-10-1998	US 6036945 A	14-03-2000
		AU 6888598 A	11-11-1998
		EP 0977541 A	09-02-2000
EP 0573229 A	08-12-1993	AT 187635 T	15-01-2000
		AU 667215 B	14-03-1996
		AU 3989893 A	09-12-1993
		CA 2097265 A	04-12-1993
		DE 69327269 D	20-01-2000
		DE 69327269 T	13-04-2000
		ES 2141132 T	16-03-2000
		JP 6040863 A	15-02-1994
		US 5372804 A	13-12-1994
EP 0529396 A	03-03-1993	DE 4127665 A	25-02-1993
DE 4131562 A	25-03-1993	AT 135567 T	15-04-1996
		AU 672177 B	26-09-1996
		AU 2561592 A	27-04-1993
		CA 2119253 A,C	01-04-1993
		CZ 9400596 A	13-07-1994
		DE 59205783 D	25-04-1996
		DK 605497 T	05-08-1996
		WO 9305768 A	01-04-1993
		EP 0605497 A	13-07-1994
		ES 2085035 T	16-05-1996
		GR 3019750 T	31-07-1996
		GR 3030291 T	30-09-1999

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung und zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/06534

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4131562 A		HU 75165 A	28-04-1997
		JP 2683575 B	03-12-1997
		JP 6510772 T	01-12-1994
		KR 141504 B	01-06-1998
US 5904932 A	18-05-1999	AT 167395 T	15-07-1998
		AU 658608 B	27-04-1995
		AU 1297892 A	01-10-1992
		CA 2063862 A	26-09-1992
		DE 69225917 D	23-07-1998
		DE 69225917 T	10-12-1998
		DK 506197 T	19-10-1998
		EP 0506197 A	30-09-1992
		EP 0786251 A	30-07-1997
		ES 2119793 T	16-10-1998
		FI 921251 A	26-09-1992
		HU 213669 B	29-09-1997
		IL 101352 A	14-05-1996
		JP 2947668 B	13-09-1999
		JP 5262641 A	12-10-1993
		KR 212926 B	02-08-1999
		NO 303667 B	17-08-1998
		NZ 242101 A	23-12-1993
		US 5667800 A	16-09-1997
		ZA 9202139 A	25-11-1992
WO 0067728 A	16-11-2000	DE 19945203 A	21-12-2000



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No  
/EP 00/06534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K7/00 A61K7/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 5 733 531 A (GWOZDZ GARRY T ET AL) 31 March 1998 (1998-03-31)</p> <p>abstract column 3, line 37 - line 63 column 4, line 15 - line 42 column 5, line 6 - column 7, line 8 column 7, line 55 - line 67 column 8, line 48 - line 62 column 11, line 54 - line 67 example IV column 14, line 40 - column 15, line 17 column 15, line 53 - column 16, line 34 examples VI, VIII column 18, line 45 - line 67 column 19, line 34 - line 60 claims</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	<p>1-5, 15, 16, 19, 21-23, 26, 28-31.</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 January 2001

Date of mailing of the international search report

01/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cielen, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter

Application No

T/EP 00/06534

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 5 496 565 A (HEINZE FRIEDRICH ET AL) 5 March 1996 (1996-03-05)</p> <p>abstract column 2, line 1 - line 14 column 4, line 6 -column 5, line 33 column 6, line 6 - line 21 column 6, line 66 -column 7, line 8 column 7, line 48 -column 9, line 42 column 10, line 26 -column 12, line 37 examples claims</p>	<p>1,2, 4-15,22, 23,25-28</p>
X	<p>EP 0 379 409 A (OREAL) 25 July 1990 (1990-07-25)</p> <p>page 2, line 1 - line 6 page 2, line 46 - line 49 page 3, line 35 - line 43 page 4, line 16 - line 37 page 5, line 35 -page 6, line 1 examples 1,21,22,28 claims 1,3,5,12,23-28</p>	<p>1,2,4,5, 15,22, 23,28-31</p>
X	<p>WO 98 46200 A (SHAMROCK TECHNOLOGIES INC) 22 October 1998 (1998-10-22)</p> <p>abstract page 1, line 5 - line 17 page 3, line 15 - line 19 page 4, line 1 -page 5, line 31 page 6, line 12 - line 19 page 7, line 1 -page 8, line 24 page 17, line 1 - line 5 examples 1,2,17 claims 6-9</p>	<p>1-5, 18-21, 30,31</p>
X	<p>EP 0 573 229 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 8 December 1993 (1993-12-08)</p> <p>abstract page 2, line 1 - line 4 page 2, line 51 -page 3, line 1 page 3, line 27 - line 47 page 4, line 49 - line 59 page 6, line 14 - line 56 page 5, line 17 - line 54 example 1</p>	<p>1-3,15, 22,26, 29-31</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

/EP 00/06534

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 0 529 396 A (BEIERSDORF AG) 3 March 1993 (1993-03-03)</p> <p>abstract page 2, line 1 - line 9 page 3, line 32 - line 39 page 4, line 6 - line 54 page 5, line 19 - line 43 page 6, line 15 - line 20 page 6, line 39 - line 52 page 7, line 6 - line 11 examples 1-4</p>	1,2, 4-16,22, 23,25-28
A	<p>DE 41 31 562 A (MEDAC KLINISCHE SPEZIALPRAEP) 25 March 1993 (1993-03-25)</p> <p>abstract page 2, line 54 - line 64 page 3, line 26 -page 4, line 30 page 4, line 60 - line 64 examples claims</p>	1,2,15, 16,19-25
A	<p>US 5 904 932 A (DE VRINGER TOM) 18 May 1999 (1999-05-18)</p> <p>page 2, line 15 - line 45 column 2, line 19 -column 5, line 17 column 6, line 1 - line 3 examples 1,5 claim 1</p>	1,2,15, 16,19, 21-24, 28,29
E	<p>WO 00 67728 A (LIPPACHER ANDREAS ;MUELLER RAINER HELMUT (DE); MAEDER KARSTEN (DE)) 16 November 2000 (2000-11-16)</p> <p>abstract page 4, line 30 - line 35 page 8, line 30 -page 9, line 10 page 9, line 31 -page 11, line 25 page 18, line 23 -page 19, line 19 page 24, line 25 - line 29 page 28, line 2 - line 24 page 29, line 31 -page 33, line 13 examples 9,10,13,23</p>	1,2,6-21

Continued from field I.2

Patent claim nos. 1-31 relate to a composition which is defined by the following parameter: "the solid polymorphous particles showing an endothermic peak above 20°C in the heat calorimetry during the heating phase". The use of this parameter in this context must be considered a lack of clarity within the meaning of PCT Art. 6. It is impossible to compare the parameter chosen by the applicant with the corresponding prior art. The lack of clarity is such that a meaningful, complete search is impossible. The search was therefore restricted to solid, polymorphous, crystalline or partially crystalline lipid and/or polymer particles.

The applicant is advised that patent claims relating to inventions for which no international search has been produced cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). As a general rule, the EPO in its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out an international preliminary examination will not conduct a preliminary examination for subjects in respect of which no search has been provided. This also applies to cases where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to cases where the applicant presents new patent claims in the course of the PCT Chapter II procedure.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

... on patent family members

Inter... Application No

/EP 00/06534

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5733531	A	31-03-1998	US 5587148 A	24-12-1996
			US 5223250 A	29-06-1993
			AU 2425195 A	16-11-1995
			AU 4470599 A	28-10-1999
			CA 2188166 A	02-11-1995
			EP 0756478 A	05-02-1997
			JP 10504520 T	06-05-1998
			WO 9528912 A	02-11-1995
			AU 668862 B	23-05-1996
			AU 1565692 A	07-09-1992
			DE 69227109 D	29-10-1998
			DE 69227109 T	18-02-1999
			EP 0585239 A	09-03-1994
			JP 6509321 T	20-10-1994
			WO 9213517 A	20-08-1992
			US 5531985 A	02-07-1996
US 5496565	A	05-03-1996	DE 4308282 A	22-09-1994
			CN 1095953 A	07-12-1994
			EP 0615748 A	21-09-1994
			JP 7002644 A	06-01-1995
EP 0379409	A	25-07-1990	LU 87429 A	24-07-1990
			AT 94377 T	15-10-1993
			CA 2007957 A	17-07-1990
			DE 69003258 D	21-10-1993
			DE 69003258 T	13-01-1994
			ES 2060077 T	16-11-1994
			JP 2232264 A	14-09-1990
WO 9846200	A	22-10-1998	US 6036945 A	14-03-2000
			AU 6888598 A	11-11-1998
			EP 0977541 A	09-02-2000
EP 0573229	A	08-12-1993	AT 187635 T	15-01-2000
			AU 667215 B	14-03-1996
			AU 3989893 A	09-12-1993
			CA 2097265 A	04-12-1993
			DE 69327269 D	20-01-2000
			DE 69327269 T	13-04-2000
			ES 2141132 T	16-03-2000
			JP 6040863 A	15-02-1994
			US 5372804 A	13-12-1994
EP 0529396	A	03-03-1993	DE 4127665 A	25-02-1993
DE 4131562	A	25-03-1993	AT 135567 T	15-04-1996
			AU 672177 B	26-09-1996
			AU 2561592 A	27-04-1993
			CA 2119253 A,C	01-04-1993
			CZ 9400596 A	13-07-1994
			DE 59205783 D	25-04-1996
			DK 605497 T	05-08-1996
			WO 9305768 A	01-04-1993
			EP 0605497 A	13-07-1994
			ES 2085035 T	16-05-1996
			GR 3019750 T	31-07-1996
			GR 3030291 T	30-09-1999

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ation on patent family members

Inter . . . . . Application No

CT/EP 00/06534

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4131562	A		HU 75165 A	28-04-1997
			JP 2683575 B	03-12-1997
			JP 6510772 T	01-12-1994
			KR 141504 B	01-06-1998
US 5904932	A	18-05-1999	AT 167395 T	15-07-1998
			AU 658608 B	27-04-1995
			AU 1297892 A	01-10-1992
			CA 2063862 A	26-09-1992
			DE 69225917 D	23-07-1998
			DE 69225917 T	10-12-1998
			DK 506197 T	19-10-1998
			EP 0506197 A	30-09-1992
			EP 0786251 A	30-07-1997
			ES 2119793 T	16-10-1998
			FI 921251 A	26-09-1992
			HU 213669 B	29-09-1997
			IL 101352 A	14-05-1996
			JP 2947668 B	13-09-1999
			JP 5262641 A	12-10-1993
			KR 212926 B	02-08-1999
			NO 303667 B	17-08-1998
			NZ 242101 A	23-12-1993
			US 5667800 A	16-09-1997
			ZA 9202139 A	25-11-1992
WO 0067728	A	16-11-2000	DE 19945203 A	21-12-2000

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter 'es Aktenzeichen

T/EP 00/06534

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 A61K7/00 A61K7/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>US 5 733 531 A (GWOZDZ GARRY T ET AL)            31. März 1998 (1998-03-31)</p> <p>Zusammenfassung            Spalte 3, Zeile 37 - Zeile 63            Spalte 4, Zeile 15 - Zeile 42            Spalte 5, Zeile 6 - Spalte 7, Zeile 8            Spalte 7, Zeile 55 - Zeile 67            Spalte 8, Zeile 48 - Zeile 62            Spalte 11, Zeile 54 - Zeile 67            Beispiel IV            Spalte 14, Zeile 40 - Spalte 15, Zeile 17            Spalte 15, Zeile 53 - Spalte 16, Zeile 34            Beispiele VI, VIII            Spalte 18, Zeile 45 - Zeile 67            Spalte 19, Zeile 34 - Zeile 60            Ansprüche</p>	<p>1-5, 15,            16, 19,            21-23,            26, 28-31</p>



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Januar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cielen, E

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>US 5 496 565 A (HEINZE FRIEDRICH ET AL) 5. März 1996 (1996-03-05)</p> <p>Zusammenfassung Spalte 2, Zeile 1 - Zeile 14 Spalte 4, Zeile 6 - Spalte 5, Zeile 33 Spalte 6, Zeile 6 - Zeile 21 Spalte 6, Zeile 66 - Spalte 7, Zeile 8 Spalte 7, Zeile 48 - Spalte 9, Zeile 42 Spalte 10, Zeile 26 - Spalte 12, Zeile 37 Beispiele Ansprüche</p>	1,2, 4-15,22, 23,25-28
X	<p>EP 0 379 409 A (OREAL) 25. Juli 1990 (1990-07-25)</p> <p>Seite 2, Zeile 1 - Zeile 6 Seite 2, Zeile 46 - Zeile 49 Seite 3, Zeile 35 - Zeile 43 Seite 4, Zeile 16 - Zeile 37 Seite 5, Zeile 35 - Seite 6, Zeile 1 Beispiele 1,21,22,28 Ansprüche 1,3,5,12,23-28</p>	1,2,4,5, 15,22, 23,28-31
X	<p>WO 98 46200 A (SHAMROCK TECHNOLOGIES INC) 22. Oktober 1998 (1998-10-22)</p> <p>Zusammenfassung Seite 1, Zeile 5 - Zeile 17 Seite 3, Zeile 15 - Zeile 19 Seite 4, Zeile 1 - Seite 5, Zeile 31 Seite 6, Zeile 12 - Zeile 19 Seite 7, Zeile 1 - Seite 8, Zeile 24 Seite 17, Zeile 1 - Zeile 5 Beispiele 1,2,17 Ansprüche 6-9</p>	1-5, 18-21, 30,31
X	<p>EP 0 573 229 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 8. Dezember 1993 (1993-12-08)</p> <p>Zusammenfassung Seite 2, Zeile 1 - Zeile 4 Seite 2, Zeile 51 - Seite 3, Zeile 1 Seite 3, Zeile 27 - Zeile 47 Seite 4, Zeile 49 - Zeile 59 Seite 6, Zeile 14 - Zeile 56 Seite 5, Zeile 17 - Zeile 54 Beispiel 1</p>	1-3,15, 22,26, 29-31

-/--



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>EP 0 529 396 A (BEIERSDORF AG) 3. März 1993 (1993-03-03)</p> <p>Zusammenfassung Seite 2, Zeile 1 - Zeile 9 Seite 3, Zeile 32 - Zeile 39 Seite 4, Zeile 6 - Zeile 54 Seite 5, Zeile 19 - Zeile 43 Seite 6, Zeile 15 - Zeile 20 Seite 6, Zeile 39 - Zeile 52 Seite 7, Zeile 6 - Zeile 11 Beispiele 1-4</p>	1,2, 4-16,22, 23,25-28
A	<p>DE 41 31 562 A (MEDAC KLINISCHE SPEZIALPRAEP) 25. März 1993 (1993-03-25)</p> <p>Zusammenfassung Seite 2, Zeile 54 - Zeile 64 Seite 3, Zeile 26 -Seite 4, Zeile 30 Seite 4, Zeile 60 - Zeile 64 Beispiele Ansprüche</p>	1,2,15, 16,19-25
A	<p>US 5 904 932 A (DE VRINGER TOM) 18. Mai 1999 (1999-05-18)</p> <p>Seite 2, Zeile 15 - Zeile 45 Spalte 2, Zeile 19 -Spalte 5, Zeile 17 Spalte 6, Zeile 1 - Zeile 3 Beispiele 1,5 Anspruch 1</p>	1,2,15, 16,19, 21-24, 28,29
E	<p>WO 00 67728 A (LIPPACHER ANDREAS ;MUELLER RAINER HELMUT (DE); MAEDER KARSTEN (DE)) 16. November 2000 (2000-11-16)</p> <p>Zusammenfassung Seite 4, Zeile 30 - Zeile 35 Seite 8, Zeile 30 -Seite 9, Zeile 10 Seite 9, Zeile 31 -Seite 11, Zeile 25 Seite 18, Zeile 23 -Seite 19, Zeile 19 Seite 24, Zeile 25 - Zeile 29 Seite 28, Zeile 2 - Zeile 24 Seite 29, Zeile 31 -Seite 33, Zeile 13 Beispiele 9,10,13,23</p>	1,2,6-21

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-31 sind auf eine Zusammensetzung, die mittels folgendes Parameters definiert wird, zu beziehen: "wobei die festen polymorphen Partikel während der Aufheizphase in der Wärmekalorimetrie einen endothermen Peak oberhalb 20 C zeigen".

Die Verwendung dieses Parameters muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Es ist unmöglich, der vom Anmelder gewählte Parameter mit dem zu vergleichen, was der Stand der Technik hierzu offenbart. Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht. Daher wurde die Recherche beschränkt auf feste, polymorphe kristalline oder teilkristalline Lipid- und/oder Polymerpartikel.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung... der selben Patentfamilie gehören

Inter-  
is Aktenzeichen  
/EP 00/06534

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied( r) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5733531 A	31-03-1998	US 5587148 A	24-12-1996
		US 5223250 A	29-06-1993
		AU 2425195 A	16-11-1995
		AU 4470599 A	28-10-1999
		CA 2188166 A	02-11-1995
		EP 0756478 A	05-02-1997
		JP 10504520 T	06-05-1998
		WO 9528912 A	02-11-1995
		AU 668862 B	23-05-1996
		AU 1565692 A	07-09-1992
		DE 69227109 D	29-10-1998
		DE 69227109 T	18-02-1999
		EP 0585239 A	09-03-1994
		JP 6509321 T	20-10-1994
		WO 9213517 A	20-08-1992
		US 5531985 A	02-07-1996
US 5496565 A	05-03-1996	DE 4308282 A	22-09-1994
		CN 1095953 A	07-12-1994
		EP 0615748 A	21-09-1994
		JP 7002644 A	06-01-1995
EP 0379409 A	25-07-1990	LU 87429 A	24-07-1990
		AT 94377 T	15-10-1993
		CA 2007957 A	17-07-1990
		DE 69003258 D	21-10-1993
		DE 69003258 T	13-01-1994
		ES 2060077 T	16-11-1994
		JP 2232264 A	14-09-1990
WO 9846200 A	22-10-1998	US 6036945 A	14-03-2000
		AU 6888598 A	11-11-1998
		EP 0977541 A	09-02-2000
EP 0573229 A	08-12-1993	AT 187635 T	15-01-2000
		AU 667215 B	14-03-1996
		AU 3989893 A	09-12-1993
		CA 2097265 A	04-12-1993
		DE 69327269 D	20-01-2000
		DE 69327269 T	13-04-2000
		ES 2141132 T	16-03-2000
		JP 6040863 A	15-02-1994
		US 5372804 A	13-12-1994
EP 0529396 A	03-03-1993	DE 4127665 A	25-02-1993
DE 4131562 A	25-03-1993	AT 135567 T	15-04-1996
		AU 672177 B	26-09-1996
		AU 2561592 A	27-04-1993
		CA 2119253 A,C	01-04-1993
		CZ 9400596 A	13-07-1994
		DE 59205783 D	25-04-1996
		DK 605497 T	05-08-1996
		WO 9305768 A	01-04-1993
		EP 0605497 A	13-07-1994
		ES 2085035 T	16-05-1996
		GR 3019750 T	31-07-1996
		GR 3030291 T	30-09-1999

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Interne Aktenzeichen

T/EP 00/06534

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4131562 A		HU 75165 A JP 2683575 B JP 6510772 T KR 141504 B	28-04-1997 03-12-1997 01-12-1994 01-06-1998
US 5904932 A	18-05-1999	AT 167395 T AU 658608 B AU 1297892 A CA 2063862 A DE 69225917 D DE 69225917 T DK 506197 T EP 0506197 A EP 0786251 A ES 2119793 T FI 921251 A HU 213669 B IL 101352 A JP 2947668 B JP 5262641 A KR 212926 B NO 303667 B NZ 242101 A US 5667800 A ZA 9202139 A	15-07-1998 27-04-1995 01-10-1992 26-09-1992 23-07-1998 10-12-1998 19-10-1998 30-09-1992 30-07-1997 16-10-1998 26-09-1992 29-09-1997 14-05-1996 13-09-1999 12-10-1993 02-08-1999 17-08-1998 23-12-1993 16-09-1997 25-11-1992
WO 0067728 A	16-11-2000	DE 19945203 A	21-12-2000